

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N° 335

**MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES
NON OBSTRUCTIVES
AVEC SURCHARGE LIPIDIQUE ET DEFICIT
EN CARNITINE PALMITYLTRANSFERASE
DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE**

**Description de 5 observations chez l'enfant
et 6 observations chez l'adulte**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Louis LONG

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Juillet 1951

à GAP (Hautes-Alpes)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554203_0001

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N°

**MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES
NON OBSTRUCTIVES
AVEC SURCHARGE LIPIDIQUE ET DEFICIT
EN CARNITINE PALMITYLTRANSFERASE
DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE**

**Description de 5 observations chez l'enfant
et 6 observations chez l'adulte**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Louis LONG

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Juillet 1951

à GAP (Hautes-Alpes)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1980 - N°

MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES
NON OBSTRUCTIVES
AVEC SURCHARGE LIPIDIQUE ET DEFICIT
EN CARNITINE PALMITYLTRANSFERASE
DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE
Description de 5 observations chez l'enfant
et 6 observations chez l'adulte



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Louis LONG

docteur des Hôpitaux de Lyon

né le 17 Juillet 1951

à GAP (Hautes-Alpes)

Président honoraire : M. le Professeur J. BOLDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE M. le Professeur Paul ZECH

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL M. le Professeur René MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON-NORD M. Yves MINAIRE, M.C.A.

U.E.R. de Médecine LYON-SUD M. le Professeur Jean NORMAND

U.E.R. Faculté de Pharmacie M. le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. M. le Professeur Alain MORGON

U.E.R. de Biologie Humaine M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.

U.E.R. E.P.S. M. Albert MILLON, prof. d'E.P.S.

U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon .. M. le Professeur Jean PARRET

U.E.R. de Mathématiques M. le Professeur Philippe PICARD

U.E.R. de Physique M. le Professeur Jean DELMAU

U.E.R. de Chimie et Biochimie Madame Annick VARAGNAT, M.A.

U.E.R. des Sciences de la Nature M. le Professeur Yves LEMOIGNE

U.E.R. de Sciences Physiologiques Melle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire M. le Professeur Mark GUSAKOW

I.U.T. I M. le Professeur Albert VILLE

I.U.T. II M. J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon M. G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL**

1er Cycle :

Anatomie : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

Histologie-Embryologie-Cytogénétique-Biologie : Monsieur le Professeur Christian GIROD

Chimie-Biochimie-Structurale : Monsieur le Docteur Claude NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Biochimie Médicale : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

Mathématiques - Statistiques : Monsieur le Professeur Jean SITE

Physiologie : Monsieur le Docteur Michel PELLET, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé

Physique - Biophysique : Monsieur le Professeur Michel BERGER

Psychologie Médicale : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

Sciences Sociales et Economie Médicale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

2ème Cycle :

Anatomie Pathologique : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI

Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

Cancérologie : Madame le Docteur CHEIX

Cardiologie : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE

Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Cardiaque : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Digestive : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

Chirurgie Infantile : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse - Orthopédique :

Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES

Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Vasculaire : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

Dermatologie : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie et Nutrition : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE, Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : Monsieur le Docteur Louis DESCOS, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

Gynécologie : Monsieur le Professeur Yves ROCHET

Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

Hématologie : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

Hémobiologie : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : Monsieur le Docteur JeanClaude MONIER, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : Monsieur Maurice GIROUD, Professeur Agrégé du Val de Grâce

Médecine Expérimentale : Monsieur le Professeur René MORNEX

Médecine Légale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE

Médecine du Travail : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

Néphrologie : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

Neuro-Chirurgie : Monsieur le Docteur Georges FISCHER , Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY, Maître de Conférences Agrégé

Neurologie : Monsieur le Professeur Michel DEVIC
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : Monsieur le Professeur René GARMIER

Ophtalmologie : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT–RAVAULT

Oto-Rhino-Laryngologie : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

Parasitologie : Mademoiselle Le Docteur Madeleine MOJON , Maître de Conférences Agrégé

Pédiatrie : Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID, Maître de Conférences Agrégé

Pharmacologie : Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-phtisiologie : Monsieur le Professeur Roger TOURAINE
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : Monsieur le Professeur Edouard PINET
Monsieur le Docteur Pierre BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Louis CHOLLAT, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER

Séméiologie chirurgicale : Monsieur le Docteur Jacques VIGNAL, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS

Thérapeutique, rééducation et réadaptation fonctionnelle : Monsieur le Docteur Michel EYSSETTE,
Maître de Conférences Agrégé

Traumatologie - Chirurgie Générale : Monsieur le Docteur Georges SPAY, Maître de Conférences
Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT, Maître de Conférences
Agrégé

Urgence - Réanimation : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE
Madame le Docteur Suzanne ESTANOVE, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : Monsieur le Docteur Paul PERRIN, Maître de Conférences Agrégé



Examineurs de la thèse :

- Président : Monsieur le Professeur J. NORMAND
- Assesseurs : Monsieur le Professeur J.P. DELAHAYE
Monsieur le Professeur P. LOUISOT
Monsieur le Professeur J. DELAYE
Monsieur le Docteur R. LOIRE (M.C.A.)

A mes parents

à qui je ne saurais jamais exprimer tout ce que je leur dois.

A toute ma famille

A mes amis et à tous ceux qui m'ont aidé dans la vie.

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur J. NORMAND.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail à l'issue d'un semestre inoubliable dans son Service, et nous a toujours soutenu avec bienveillance. Il restera toujours pour nous un exemple.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A nos Maîtres et juges,

Monsieur le Professeur J.P. DELAHAVE.

Nous avons eu le privilège d'être accueilli dans son service durant un semestre de notre internat, au cours duquel nous avons pu admirer la richesse de son enseignement appuyé sur une immense expérience clinique.

Nous l'assurons de notre reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur P. LOUISOT.

Il nous a accueilli avec beaucoup de sympathie, et sa présence dans notre jury nous honore profondément.

Qu'il nous soit permis de le remercier bien vivement.

Monsieur le Professeur J. DELAVE.

Nous avons pu apprécier au cours d'un semestre d'internat l'étendue de ses connaissances et sa parfaite maîtrise des techniques d'exploration en cardiologie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive admiration et de notre fidèle dévouement.

Monsieur le Docteur R. LOIRE.

Nous lui sommes très reconnaissant de son accueil et d'avoir accepté de nous juger.

Nous lui disons ici toute notre respectueuse gratitude.

- P L A N -

=====

CHAPITRE I - INTRODUCTION.

CHAPITRE II - DIAGNOSTIC DES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES NON OBSTRUCTIVES.

I - LES MYOCARDIOPATHIES NON OBSTRUCTIVES DE L'ENFANT.

A- Myocardopathies manifestement secondaires.

B- Myocardites infectieuses :

- 1) Myocardites bactériennes.
- 2) Myocardites virales.
- 3) Myocardites parasitaires.

C- Myocardopathies de surcharge :

- 1) Glycogénoses.
- 2) Mucopolysaccharidoses.
- 3) Hémochromatose.
- 4) Amylose.

D- Myocardopathie de la mucoviscidose.

E- Myocardopathies des maladies neuro-musculaires :

- 1) Myopathies.
- 2) Hérédodégénérescences spinocérébelleuses.
- 3) Phacomatoses.

F- Myocardopathies ischémiques de l'enfant.

G- Myocardopathies tumorales.

H- Myocardopathies et fibro-élastose de l'endocarde.

II - LES MYOCARDIOPATHIES NON OBSTRUCTIVES DE L'ADULTE.

CHAPITRE III - PRESENTATION DES OBSERVATIONS.

I - CRITERES DE SELECTION.

II - PRESENTATION CLINIQUE DES OBSERVATIONS.

A- Observations enfants.

B- Observations adultes.

III - ETUDE MORPHOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE DES BIOPSIES MUSCULAIRES.

A- Matériel et méthodes.

B- Résultats.

IV - LES AUTRES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

A- Biopsie myocardique.

B- Biopsie vasculaire.

C- Biopsie hépatique.

D- Biopsie rectale.

V - ETUDES BIOCHIMIQUES.

A- Matériels et méthodes.

B - Résultats :

1) Carnitine sérique, urinaire et musculaire.

2) Activités des carnitines palmityl-transférases musculaires.

CHAPITRE IV - LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE SQUELETTIQUE ET CARDIAQUE.

I - CARACTERISTIQUES HISTOCHIMIQUES ET ULTRA-STRUCTURALES DES FIBRES MUSCULAIRES STRIEES NORMALES.

A- Rappel histologique.

B- Etude histo-enzymologique du muscle strié :

1) Classification :

- Evolution des idées.

- Fibres de type I.

- Fibres de type II.

2) Répartition des différents types de fibres musculaires dans le muscle squelettique et le myocarde humains.

C- Etude ultra-structurale du muscle strié.

D- Aspects histochimiques et ultra-structuraux des lipides intra-cellulaires :

1) Aspects histochimiques.

2) Aspects ultra-structuraux.

II - LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.

A- Essai de classification.

B- Les myopathies lipidiques :

1) Les déficits en carnitine :

- Déficit musculaires en carnitine.
- Déficit systémiques en carnitine.

2) Les déficits en carnitine palmityl-transférases.

3) Le déficit en pyruvate décarboxylase.

4) Les myopathies lipidiques sans déficit en carnitine ni en carnitine palmityl-transférase.

5) Myopathies lipidiques sans étude du métabolisme de la carnitine

6) Myopathies présumées lipidiques.

C- Les myopathies mitochondriales.

D- Les surcharges lipidiques secondaires du muscle squelettique.

1) Hypercorticismes et traitements cortico-stéroïdes.

2) Les myopathies éthyliques

3) Circonstances pathologiques diverses.

III - LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE CARDIAQUE.

A- Myocardiopathies et myopathies lipidiques.

B- Myocardiopathies éthyliques.

CHAPITRE V - LA CARNITINE : METABOLISME, ROLE PHYSIOLOGIQUE, IMPLICATIONS EN PATHOLOGIE.

I - METABOLISME NORMAL DE LA CARNITINE.

A- Besoins en carnitine et sources chez l'homme :

1) L'apport alimentaire.

2) La biosynthèse endogène.

B- L'absorption digestive.

C- Le transport plasmatique.

D- La distribution de la carnitine dans les tissus et la mise en réserve.

1) Distribution.

2) Transport de la carnitine à l'intérieur de la cellule.

3) Localisation à l'intérieur de la cellule.

E- L'excrétion urinaire :

1) Les formes d'excrétion.

2) Les variations physiologiques de l'excrétion urinaire.

F- Les variations physiologiques des taux sériques de carnitine.

II - ROLES PHYSIOLOGIQUES DE LA CARNITINE.

A- Rôle de la carnitine dans le métabolisme intra-cellulaire des acides gras :

- 1) Transfert des acides gras libres du plasma à l'intérieur de la cellule.
- 2) Activation des acides gras en acyl gras à longue chaîne - CoA.
- 3) Transfert des acyl gras à longue chaîne - CoA à l'intérieur de la mitochondrie.

- La carnitine palmitoyl-transférase.

- Le système translocase carnitine - acylcarnitine.

4) La carnitine et les acétyl-transférases.

5) Schéma global.

B- Autres rôles de la carnitine dans le métabolisme intra-cellulaire.

- 1) Rôle de la carnitine dans la régulation de la glycolyse.
- 2) Rôle de la carnitine dans le contrôle de la cétogénèse hépatique.

III - IMPLICATIONS DE LA CARNITINE EN PATHOLOGIE.

A- Les myopathies lipidiques.

B- Carnitine et pathologie myocardique :

- 1) Les cardiomyopathies lipidiques.
- 2) L'insuffisance cardiaque non ischémique.
- 3) Le coeur du nouveau-né.
- 4) Le myocarde ischémique.
- 5) Le myocarde anoxique.
- 6) Carnitine et troubles du rythme.
- 7) Myocardiopathies induites par les anthracyclines.
- 8) Myocardite diphtérique.

C- Carnitine et diabète sucré.

D- Carnitine et insuffisance rénale.

E- Carnitine et hyperlipoprotéïnémie de type IV.

F- La maladie des vomissements Jamaïcains.

G- Le syndrome de Reye.

H- Carnitine et malnutrition.

I- Carnitine et cirrhose hépatique.

J- Carnitine et pathologie diverse.

CHAPITRE VI - DISCUSSION.

I - LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

II - LES ASPECTS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES.

III - DISCUSSION PHYSIO-PATHOLOGIQUE.

IV - DISCUSSION THERAPEUTIQUE.

CHAPITRE VII - CONCLUSIONS.

- CHAPITRE I -

I N T R O D U C T I O N

Les myocardiopathies primitives se définissent par l'atteinte du myocarde en l'absence de toute étiologie décelable, par opposition aux altérations myocardiques secondaires à une atteinte des autres structures du coeur (valvules, coronaires, péricarde), à une malformation congénitale, à un trouble hémodynamique extra-cardiaque (hypertension artérielle systémique ou pulmonaire), à une agression infectieuse, virale ou parasitaire, à des facteurs métaboliques ou toxiques, ou s'intégrant dans une pathologie atteignant d'autres organes ou de système. Il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion qui devrait voir son importance diminuer au fur et à mesure de la progression de nos connaissances dans les mécanismes physio-pathologiques.

Ces désordres du muscle cardiaque de cause inconnue ont été divisés par GOODWIN (137, 138, 139) en 3 types : la forme congestive, la forme restrictive et la forme hypertrophique (subdivisée en obstructive et non obstructive). Le terme de myocardiopathie primitive non obstructive recouvre les formes congestives ou dilatées, les formes restrictives et les formes hypertrophiques non obstructives (avec soit hypertrophie concentrique, soit hypertrophie septale asymétrique). Ces formes non obstructives sont de pronostic toujours redoutable aussi bien chez l'adulte (76) que chez l'enfant ou l'adolescent (130, 141, 154, 156), bien que difficile à prévoir (270).

En effet, elles ne peuvent faire l'objet, en l'absence de mécanisme physio-pathologique connu, que d'un traitement symptomatique (132). Cette pathologie est rare chez le nourrisson et l'enfant, (de même d'ailleurs que chez l'adulte), mais d'un intérêt exceptionnel puisque la révélation précoce suggère un processus physio-pathologique plus important et donc à priori plus facile à identifier que dans les formes à révélation plus tardive de l'adulte.

Le muscle cardiaque et le muscle squelettique ont une structure histologique et des propriétés physiologiques très voisines et il n'est donc pas étonnant que depuis longtemps aient été signalées des atteintes myocardiques au cours de nombreuses myopathies. Et inversement la présence d'anomalies histologiques du muscle squelettique en l'absence de tout contexte clinique de myopathie a été rapportée également depuis longtemps (EVANS (1949), 107) dans les myocardiopathies primitives mais la première étude détaillée du muscle squelettique dans ce contexte remonte seulement à 1972 (SHAFIQ- (289) ; il paraît probable que cette atteinte du muscle squelettique soit fréquente (132, 177, 179, 229).

L'étude systématique des biopsies musculaires de patients atteints de myocardiopathie primitive non obstructive nous a permis d'isoler un groupe de 5 enfants et de 6 adultes dont le muscle squelettique présentait comme anomalie essentielle une surcharge lipidique, ceci en l'absence (sauf dans 1 cas) de tous signes cliniques pouvant évoquer une myopathie.

Dans ces onze cas a été mis en évidence une déficience plus ou moins marquée en enzyme carnitine palmityltransférase. Cette enzyme mitochondriale permet le transfert des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale interne qui leur est imperméable en son absence, et leur accès à la matrice mitochondriale où ils peuvent subir la β . oxydation qui aboutit à la formation d'acétyl CoA. Une surcharge lipidique identique a pu être retrouvée au niveau du myocarde des 2 patients ayant subi une biopsie endocavitaire.

Le but de ce travail est de présenter ces observations et d'essayer de répondre à plusieurs questions notamment:- s'agit-il d'une nouvelle entité impliquant un mécanisme physio-pathologique précis, et permettant de démembrer un peu plus ce chapitre des myocardiopathies primitives non obstructives ?

- Peut-on espérer une nouvelle voie thérapeutique étiologique dans ce type de maladies ?

- CHAPITRE II -

DIAGNOSTIC DES MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

NON OBSTRUCTIVES

Le diagnostic de myocardiopathie primitive non obstructive suppose d'abord l'élimination des myocardiopathies secondaires. Ce diagnostic différentiel est un peu différent chez l'enfant et chez l'adulte : en effet chez l'enfant la part des atteintes myocardiques secondaires à une maladie métabolique ou à une malformation congénitale est importante, alors que chez l'adulte interviennent des facteurs vasculaires dégénératifs.

Nous envisagerons rapidement les différentes éventualités rencontrées chez l'enfant, puis chez l'adulte.

I - LES MYOCARDIOPATHIES NON OBSTRUCTIVES DE L'ENFANT.

A- Un certain nombre de myocardiopathies manifestement secondaires seront rapidement éliminées :

Il s'agit des atteintes myocardiques au cours :

- des cardiopathies congénitales cyanogènes ou non.
- des désordres hydro-électrolytiques (hypocalcémie).
- d'endocrinopathies (myxoedème, hyperthyroïdie).
- des carences nutritionnelles (béri-béri, Kwashiokor).
- des hypertensions artérielles sévères (notamment au cours des glomérulonéphrites aiguës).
- des connectivites (lupus érythémateux disséminé ; polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, dermatomyosite, sclérodermie).
- des anémies sévères.
- d'intoxications (plomb, antimétaboliques : adriamycine, rubidomycine).
- du rhumatisme articulaire aigu.
- de l'endocardite infectieuse.

B- Les myocardites infectieuses :

Bien que leur diagnostic soit le plus souvent évident, elles méritent d'être discutées sur certains points :

1) Les myocardites bactériennes :

- La toxine diphtérique est à l'origine d'une atteinte myocardique directe fréquente et se traduisant par des troubles de conduction et une défaillance cardiaque congestive (155). Leur diagnostic est évident, le point intéressant étant que la toxine semble intervenir en modifiant le métabolisme intra-myocardique de la carnitine (44, 330, 71).

- La myocardite typhoïdique pourrait selon BERTRAND (23) laisser des séquelles myocardiques donnant un tableau de myocardiopathie chronique non obstructive.

2) Les myocardites virales :

- Elles correspondent à la description anatomique de myocardite interstitielle aiguë faite par Fiedler en 1897 et associant un oedème interstitiel et un infiltrat cellulaire inflammatoire.

- Pratiquement tous les virus (notamment Cocksackie B, rubéole, rougeole, varicelle, échovirus, adénovirus, poliovirus, oreillons, variole) peuvent entraîner une myocardite. La symptomatologie cardiaque s'intègre alors dans un contexte étiologique le plus souvent très évident, et le diagnostic peut être assuré par l'isolement du virus dans les cultures faites à partir du sang, du prélèvement de gorge et des selles, et par le dosage répété des anticorps neutralisants.

- Un certain nombre d'auteurs (BENGTSOON (21), BURCH (56), BERTRAND (23)) pensent que des infections virales répétées et souvent méconnues pourraient être à l'origine de myocardopathies chroniques apparemment primitives. Un certain nombre d'arguments dans ce sens ont été apportés en ce qui concerne les virus coxsackie B par AYUTHYA en 1974 (12), SAINANI en 1975 (275) et CAMBRIDGE en 1979 (59).

3) Les myocardites parasitaires :

Elles ne se discutent guère sous nos climats. L'atteinte myocardique s'observe essentiellement dans les trypanosomiasés, la toxoplasmose et les bilharziosés ; dans la maladie de Chagas (trypanosoma Cruzi) elle revêt une forme chronique qui pourrait aussi s'observer dans la maladie africaine du sommeil (Trypanosoma Gambiense) (23).

C- Les myocardopathies de surcharge :

1) Les glycogénoses :

- Les myocardopathies par surcharge glycogénique sont de type hypertrophique avec parfois des formes obstructives (254).

- L'atteinte myocardique est un des éléments essentiel du type II (maladie de Pompe), par déficit en enzyme alpha 1-4 glucosidase ou maltase acide lysosomiale. Le début est précoce, (en moyenne à 3 mois) et le tableau associe une insuffisance cardiaque aiguë, une hypotonie musculaire avec un aspect très évocateur de l'enfant, une hépatomégalie de stase et sur le cliché pulmonaire une cardiomégalie constante. L'ECG est fréquemment évocateur avec un PR court et de très hauts voltages de QRS.

Le diagnostic est confirmé par le dosage de la maltase acide dans les leucocytes et la biopsie musculaire qui met en évidence la surcharge glycogénique

par les méthodes histologiques histochimiques, et ultra-structurales, et qui permet également le dosage de la maltase acide.

Les essais de traitement à visée pathogénique utilisant l'apport de maltase acide ont abouti jusqu'ici à des échecs, et l'évolution fatale survient habituellement avant 1 an. Il existe cependant une forme myopathique à évolution retardée dans laquelle l'atteinte myocardique est au second plan, et l'évolution plus longue.

- La glycogénose type III (maladie de Forbes) par déficit en amylo-1-6 glucosidase comporte une myocardiopathie hypertrophique parfois obstructive, habituellement latente.

- Les quatre autres types connus sont très rares.

. Dans les types IV, V, VI, peut exister une atteinte cardiaque de type hypertrophique qui est toujours au 2ème plan.

. Dans le type I (maladie de VON GIERKE) le coeur n'est pas touché.

- Enfin il existe d'autres surcharges glycogéniques à déficit encore non identifié et qui peuvent également occasionner une myocardiopathie.

2) Les mucopolysaccharidoses :

Les atteintes cardiovasculaires se rencontrent dans les 7 types de mucopolysaccharidoses actuellement décrits, avec une plus grande fréquence dans le type I (maladie de Hurler et syndrome de Scheie) et dans le type II (maladie de Hunter). Les atteintes valvulaires (insuffisance mitrale et aortique) la dilatation aortique sont au premier plan, mais l'atteinte myocardique est fréquente (255) et peut prédominer chez le nourrisson. Le diagnostic repose sur la constatation de la dysmorphie faciale (gargoylisme) des lésions osseuses et cutanées caractéristiques, et de l'élimination urinaire de catabolites anormaux (dermatan et héparan-sulfates).

3) L'hémochromatose :

Elle est très rare chez l'enfant dans sa forme primitive, mais revêt un caractère plus grave. L'atteinte cardiaque est presque constante anatomiquement mais rarement au premier plan (203).

Dans les formes secondaires, chez les enfants porteurs d'une anémie hémolytique congénitale et polytransfusés, la surcharge pigmentaire s'associe à l'anémie dans la genèse de la cardiomégalie.

4) L'amylose :

Elle a pu être observée chez l'adolescent dans sa forme primitive et peut occasionner comme chez l'adulte une insuffisance cardiaque avec une formule hémodynamique évoquant la péricardite constrictive (146). Le diagnostic repose sur la biopsie rectale.

D- La myocardiopathie de la mucoviscidose :

Dans les premiers mois de la vie, l'atteinte myocardique peut paraître primitive, sous forme d'une insuffisance cardiaque sévère le plus souvent globale (141). Cependant les manifestations pulmonaires sont presque toujours présentes. Le diagnostic est permis grâce au test à la sueur.

L'atteinte secondaire aux complications pulmonaires du ventricule droit (coeur pulmonaire chronique) reste cependant plus fréquente.

E- Les myocardiopathies des maladies neuro-musculaires :

Leur diagnostic est toujours évident. Elles comprennent :

1) Les myopathies ou dystrophies musculaires progressives :

- La myopathie hypertrophique de Duchenne s'accompagne d'une myocardiopathie congestive qui a souvent un caractère terminal.

- La myopathie myotonique de Steinert peut se présenter sous forme d'une atteinte cardiaque prédominante (179).

- Les autres formes de myopathies peuvent au cours de l'adolescence s'accompagner d'une myocardiopathie parfois au premier plan, (229, 315). Le problème particulier des myopathies lipidiques sera envisagé plus loin.

2) Les hérédodégénérescences spinocérébelleuses :

- Dans la maladie de Friedreich, la myocardiopathie est particulièrement fréquente (255). Il s'agit de formes hypertrophiques asymétriques, fréquemment obstructives.

- Les autres dégénérescences neuro-sensorielles peuvent s'accompagner d'atteinte myocardique le plus souvent de type hypertrophique.

3) Les phacomatoses :

- L'atteinte myocardique de type hypertrophie septale asymétrique obstructive ou non se rencontre dans la maladie de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse de Bourneville, et dans le groupe des syndrômes cardio-cutanés.

F- Les myocardiopathies ischémiques de l'enfant :

Les myocardiopathies ischémiques n'ont bien entendu pas la même importance que chez l'adulte et le même mécanisme : l'anomalie de naissance de la coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire doit toujours être éliminée par un cathétérisme (la scintigraphie myocardique au thallium n'apparaissant pas suffisante (150)) avant de porter le diagnostic de myocardiopathie primitive, ceci du fait des possibilités thérapeutiques (anastomose sous clavière-coronaire gauche). L'artériopathie calcifiante infantile et la périartérite noueuse restent quant à elles exceptionnelles.

G- Les myocardiopathies tumorales :

Elles sont très rares. Il s'agit surtout de rhabdomyomes survenant une fois sur deux dans un contexte de sclérose tubéreuse de Bourneville.

H- Myocardiopathies et fibroélastoses de l'endocarde :

La fibroélastose de l'endocarde est une maladie caractérisée anatomiquement par la présence d'un épaississement de l'endocarde par une prolifération de tissu fibroélastique. Elle s'observe typiquement avant la deuxième année de la vie, mais des cas ont été rapportés au moment et après la puberté (294). Elle réalise le plus souvent un tableau identique à celui d'une myocardiopathie congestive, mais quelquefois existe une réduction considérable de la cavité ventriculaire gauche aux parois très épaisses, ce qui réalise la forme "contractée".

Andersen et Kelly (9) ont établi en 1956 la distinction fondamentale entre fibroélastose primitive et secondaire à toutes les cardiopathies imposant une contrainte mécanique au ventricule gauche. La fibroélastose endocardique primitive répond à 2 ordres de facteurs étiologiques : (255).

- Le facteur génétique, déduit de la fréquence des formes familiales.

- Le facteur infectieux retenu par la plupart des auteurs avec à l'appui des travaux anatomiques (174) montrant la coexistence des lésions de myocardite interstitielle et de fibroélastose. Le rôle du coxsackie B surtout est retenu.

Le rapprochement des formes primitives et secondaires incite PERNOT (255) à penser que la fibroélastose endocardique n'est qu'une réaction non spécifique du coeur, probablement déterminée génétiquement, à des agressions diverses, infectieuses en particulier, n'ayant pour point commun que l'âge auquel elles surviennent : de la fin de la vie foetale à 2 ans.

Quoiqu'il en soit, rien sur le plan clinique ni sur le plan hémodynamique ne permet de différencier fibroélastose endocardique et myocardiopathie primitive non obstructive. Il paraît probable que l'avènement de la biopsie endomyocardique chez l'enfant et son utilisation plus répandue apporteront un progrès important (205, 212).

Cependant, tout n'est pas aussi simple puisque NEUSTEIN et COLL (233) utilisant cette technique ont déjà décrit l'association d'une myocardiopathie avec anomalies mitochondriales et d'une fibroélastose.

Enfin il semble exister dans notre expérience une baisse très nette de la fréquence de cette pathologie dans sa forme primitive.

II - LES MYOCARDIOPATHIES NON OBSTRUCTIVES DE L'ADULTE.

Pour pouvoir parler de myocardiopathie primitive non obstructive chez l'adulte, il faut auparavant éliminer :

- Les myocardiopathies ischémiques : sur l'interrogatoire, l'ECG et les données de la coronarographie.
- Les myocardiopathies hypertensives que l'hypertension soit primitive ou secondaire.
- L'amylose, l'hémochromatose :
- Les connectivites.
- Hyperthyroïdie et myxoedème.
- L'endocardite infectieuse.
- L'avitaminose B₁.

Deux points particuliers sont à discuter :

- Le rôle de l'éthylisme chronique :

Pour de nombreux auteurs (109, 11, 55) il est une cause de myocardiopathie, bien que l'individualisation clinique de ces myocardiopathies éthyliques soit difficile. Sur le plan anatomique, si les techniques histologiques conventionnelles ne montrent que des lésions banales de fibrose interstitielles (257), les techniques histochimiques et de microscopie électronique permettent de mettre en évidence une anomalie beaucoup plus évocatrice : la richesse en dépôts lipidiques, (162, 114, 4, 144) qui se rapproche de la surcharge lipidique observée dans les anomalies du métabolisme de la carnitine.

- L'insuffisance mitrale :

Elle est fréquente dans les myocardiopathies primitives non obstructives et il n'est pas toujours facile de faire la distinction entre IM fonctionnelle ou organique. Les données de l'échocardiographie surtout en mode bidimensionnel, complétées par l'hémodynamique et l'angiographie permettent le plus souvent de trancher.

- CHAPITRE III -

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

I - CRITERES DE SELECTION.

Tous les patients, enfants ou adultes, porteurs d'une myocardiopathie non obstructive d'apparence primitive, c'est à dire après élimination de toute cause connue de myocardiopathie, en dehors de l'éthylisme chronique et hospitalisés dans le service du Professeur NORMAND (Hopital cardiologique de Lyon) ont eu à partir de Janvier 1977, chaque fois que cela a été possible, une biopsie musculaire squelettique. Pour des raisons d'organisation technique et matérielle, tous les sujets porteurs d'une myocardiopathie primitive non obstructive n'ont pu avoir cet examen.

Dans un premier temps, n'ont été retenues que les biopsies montrant des anomalies évidentes lors de l'examen histologique en microscopie optique en techniques habituelles, en contraste de phase, et avec les techniques histochimiques. Nous avons ainsi isolé 11 cas (5 chez des enfants, 6 chez des adultes) de myocardiopathies primitives associées à une surcharge lipidique des fibres musculaires squelettiques, et ce sont ces cas qui ont fait l'objet d'une étude du métabolisme de la carnitine.

Un de nos cas nous a été communiqué par le Professeur DELAHAYE que nous tenons à vivement remercier.

II - PRESENTATION CLINIQUE DES OBSERVATIONS.

A- Observations enfants :

1) Observation n° 1 :

Olivier F. né le 8.2.1969, au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux, est adressé dans le service à l'âge de 7 ans 1/2 pour bilan d'une insuffisance cardiaque évoluant depuis 1 mois, associée à une anémie hypochrome importante.

- Antécédents :

Aucune notion de cardiopathie familiale. La première enfance s'est déroulée sans problèmes particuliers, bien que l'enfant ait été considéré comme un peu chétif. Un médecin aurait parlé de gros cœur en scolie à l'âge de 4 ans 1/2.

- Début de la maladie :

Au cours du mois de juillet 1976, à l'âge de 7 ans et 4 mois, par une asthénie, une fatiguabilité excessive à l'effort et une pâleur importante. L'examen clinique note une tachycardie sinusale, un choc de pointe étalé et un bilan biologique met en évidence une anémie hypochrome importante.

(Hte : 29 % ; GR : $2,8 \cdot 10^{12}/l$; GB : $9,6 \cdot 10^9/l$; Polynucléaires neutrophiles : 52 % ; Polynucléaires éosinophiles : 0 % ; Polynucléaires basophiles : 0 % ; petits lymphocytes : 33 % ; grands lymphocytes : 12 % ; monocytes : 3 % ; réticulocytes : 1 % ; Hb : 89 g/l ; volume globulaire moyen : $103 \cdot 10^{-15}/l$; concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne : 31 g/l ; taux globulaire moyen d'hémoglobine : $31 \cdot 10^{-12}g$; Fer sérique $11,1 \mu mol/l$).

Le bilan étiologique montre la présence de traces de sang dans les selles. L'examen parasitologique des selles est négatif. Le myélogramme ne montre qu'une érythroblastose microcytaire sans signes d'hémopathie. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale et il existe un taux normal de glucose-6-phosphate déshydrogénase dans les hématies.

La radio thoracique objective une cardiomégalie importante. L'enfant est transfusé à 3 reprises, mais son état ne s'améliore pas. Il apparaît rapidement des signes patents de défaillance cardiaque qui font hospitaliser l'enfant dans le service.

- A l'entrée dans le service le 12.8.1978 :

. Etat clinique inquiétant avec dyspnée de décubitus et orthopnée. Hépatomégalie à 3 travers de doigt, douloureuse. Jugulaires turgescents. Galop présystolique. Petit souffle systolique d'IMF à 1/6. Voussure précordiale gauche, avec soulèvement systolique.

. A noter par ailleurs des pieds creux sans éléments myopathiques.

. R P : cardiomégalie stade III avec dilatation biventriculaire. Rapport cardio-thoracique (RCT) = 0,69 ; stase veino-capillaire pulmonaire.

. ECG : - rythme sinusal à 150.
- HVG majeure (Sokolow à 12,8 mm).
- hypertrophie auriculaire gauche.

. Vectocardiogramme :

- Onde P nettement augmentée et déviée de type surcharge auriculaire gauche.

- Onde QRS très altérée, avec modification permettant d'affirmer la prépondérance ventriculaire gauche majeure associée à un aspect rappelant les images pseudonécrotiques ; un petit trouble de conduction intra-ventriculaire est possible.

. Echocardiogramme :

- Architecture cardiaque normale. Vaisseaux en place.
- Dilatation biventriculaire mais surtout ventriculaire gauche, avec hypokinésie majeure ; dilatation auriculaire gauche.

. VG : . diamètre télédiaastolique VG: 69mm.
. diamètre télésystolique VG: 60mm.
. Pourcentage de raccourcissement : 13 %,
. Vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,54 circ/seconde.
. Paroi postérieure: épaisseur télédiaastolique : 11 mm.
. Septum : télédiaastolique : 12 mn.

. OG : Diamètre : 31 mm.

. AO : Diamètre : 23 mm.

. Intervalles systolodiasastoliques :

. Temps de projection VG (TPE) : 118 ms.
. Temps de prééjection VG (TE) : 196 ms.
. Rapport TPE/TE = 0,6.

- La valve mitrale présente un prolapsus pansystolique qui sera retrouvé sur tous les enregistrements ultérieurs.

- Valves aortiques et tricuspides normales. AP non enregistrée.

Par ailleurs le bilan complémentaire fait à la recherche d'une étiologie de l'anémie (qui n'était pas réapparue à la suite des transfusions, puisque la NF était normale à l'entrée) comprenant Weber isotopique, lavement baryté, transit oesogastroduodénal est normal. Addis normal.

Autres examens pratiques et normaux : fer sérique, Iono sanguin et urinaire, bilan d'hémolyse, sérologies virales (entérovirus, oreillons..), dosage des maltases acides leucocytaires.

La conjugaison de l'anémie hypochrome et de la myocardiopathie fait suggérer le diagnostic d'hémosidérose, bien qu'il n'y ait jamais eu d'hémoptysie ni de passé pulmonaire. Ce diagnostic est éliminé par la recherche de sidérophages dans la salive qui est négative, et l'épreuve au radiofer qui ne montre pas de séquestration pulmonaire.

La mise sous traitement digitalo-diurétique entraîne une amélioration fonctionnelle et clinique rapide, avec disparition de l'hépatomégalie et reprise d'une activité à peu près normale (école, jeux sans fatigue). Persistance cependant d'un galop présystolique.

- Réhospitalisation en novembre 1976 (à l'âge de 7 ans et 9 mois)
alors que l'état clinique est stable pour explorations complémentaires :

. Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2.

VD : 38/-3 + 6

AP : 38/12 moy = 26.

VG : 90/- 2 + 18

AO : 90/60 moy = 70

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 4,40 vol.

VO₂ = 156 cc/mn.

DC = 3,54 l/mn.

IC = 4,53 l/mn/m².

Cinēangiographie VD (F + P), VG (O AD. O AG). Racine de l'Aorte (F + P) : - VD de contractilité normal, refoulé vers la droite par l'hypertrophie septale réalisant une empreinte à grand rayon de courbure. AP normale. Retours veineux pulmonaires en place. OG normale.

VG très dilaté, extrêmement hypokinétique à parois très épaisses. Pas d'IM. Aorte normale, coronaires en place avec réseau gauche dominant, et droit hypotrophique.

Volumes ventriculaires gauches :

. VTD : 215 ml/m²

. VTS : 163 ml/m²

. FE : 0,23

. Masse myocardique ventriculaire gauche : 240 g/m²

Au total donc, myocardiopathie primitive très sévère, avec augmentation considérable de l'épaisseur myocardique.

Poursuite du même traitement digitalo-diurétique.

- 3ème hospitalisation le 30-1-77 à l'âge de 8 ans, pour pneumopathie aiguë de la base gauche ; guérison sous antibiotique : ECG et RP sont inchangés (RCT = 0,74).

. Un électromyogramme est alors réalisé en l'absence de tout signes de myopathie : il n'existe pas de signes évocateurs d'atteinte myopathique ou d'atrophie neurogène au niveau des muscles explorés (pédieux droit et gauche, abducteur de pouce gauche et abducteur du 5ème doigt gauche). Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont normales.

. Une biopsie musculaire est réalisée, (vaste externe droit) qui montre une surcharge lipidique des fibres de type I.

- Une quatrième hospitalisation en mai 77 à l'âge de 8 ans et 3 mois, pour étude du métabolisme de la carnitine. Il faut noter que l'enfant recevait depuis 3 semaines environ un traitement associant Fer, extraits hépatiques et bicarnésine car l'anémie s'était reproduite, et ce traitement aux dires du médecin traitant avait eu un effet favorable. A l'examen état stable avec persistance de l'IMF et du B4 - ECG et RP (RCT = 0,70) inchangés.

. Echocardiogramme peu modifié :

VG : télédiastole : 68 mn.

Télésystole : 58 mn.

% raccourcissement : 15 %.

Vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,56 circ/s.

Épaisseur paroi postérieure : FD : 8.

Septum : épaisseur en télédiastole : 8.

OG : diamètre : 28.

AO : diamètre : 23.

Intervalles systolodiastoliques VG :

TPE : 55 ms.

TE : 99 ms.

TPE/TE = 0,6.

- ~~L'état de l'enfant est ensuite stable~~ sous traitement digitalocurrétique malgré la reproduction de l'anémie sans cause particulière en août 77 et en octobre 77 à la suite d'un épistaxis important.

- ~~l'hypertension est présente~~ à l'âge de 9 ans (1/2) pour bilan : l'examen objective toujours un galop sourd présystolique, un souffle d'IM à 2/6, une néphromégalie à 2 TD.

ECG de grande HVG inchangé. 77 : progression de la cardiomégalie (RCT = 0,78)

Mise en route début novembre 78, d'un traitement par D-L carnitine bicarnéine 2,4 g par jour soit 100 mg/kg/j; car les résultats de la biopsie musculaire de janvier 77 mettent en évidence un déficit en carnitine palmityl-transférase.

- ~~l'enfant a ensuite été suivi en consultation d'échographie~~

. Le 13.6.79 : VG : TD : 60 mn.

TS : 50 mn.

pourcentage de raccourcissement : 16 %

vitesse moyenne de raccourcissement : 0,69

$\frac{TPE}{TE}$ VG : 0,73

L'enfant va bien, mène une vie subnormale ; l'examen est peu modifié, mais pour la première fois, la cardiomégalie a diminué (RCT = 0,63).

. Le 3.6.80 : VG : TD : 53 mn.

TS : 39 mn.

% de raccourcissement : 27 %

vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 1,12 cir/sec.

OG : diamètre : 31 mm.

AO : diamètre : 26 mm.

Intervalles systolodiastoliques VG :

TPE : 107 ms

TE : 214 ms

TPE/TE : 0,5

L'enfant va très bien. Persistance cependant d'une IM à 2/6. Il n'y a

OBSERVATION n° 1 : OLIVIER F.

(début à 7 ans 4 mois)

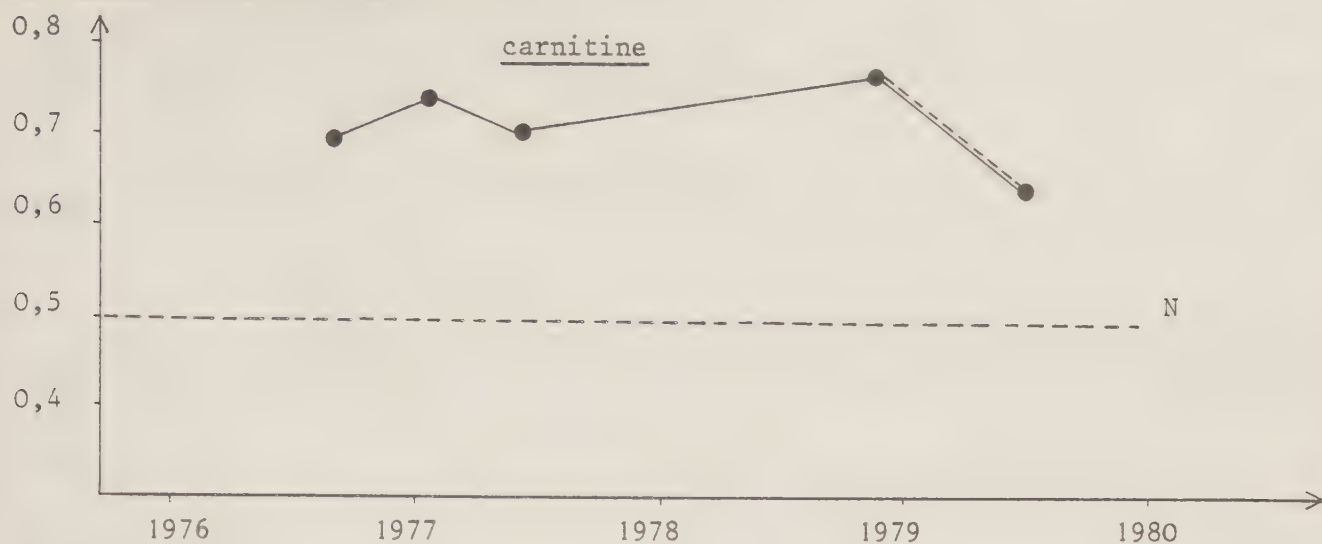
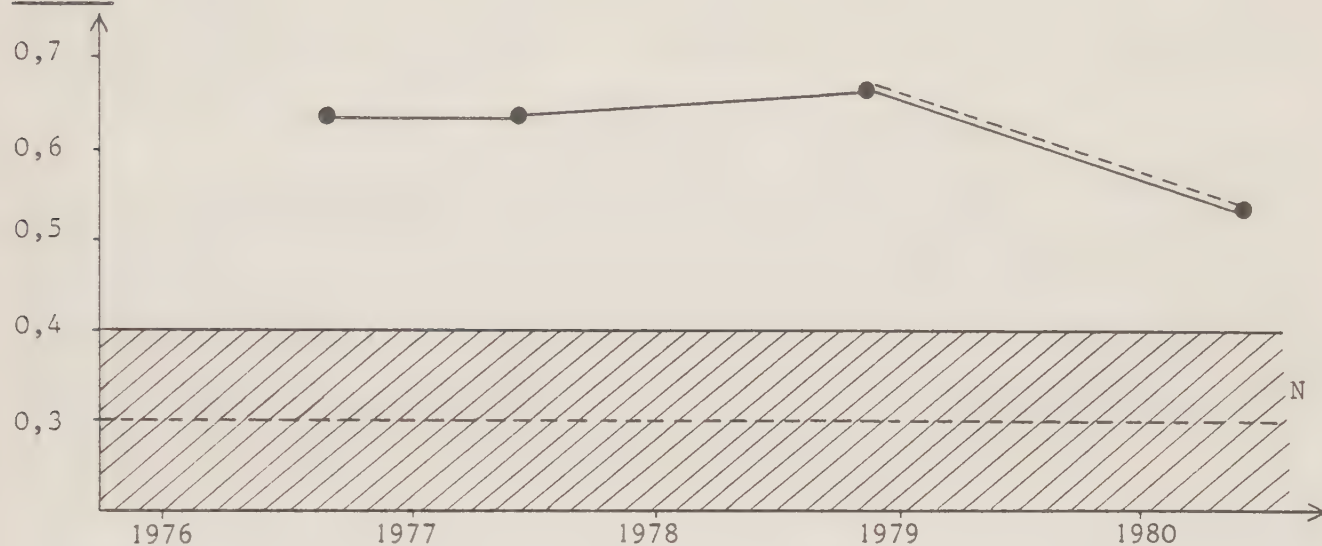
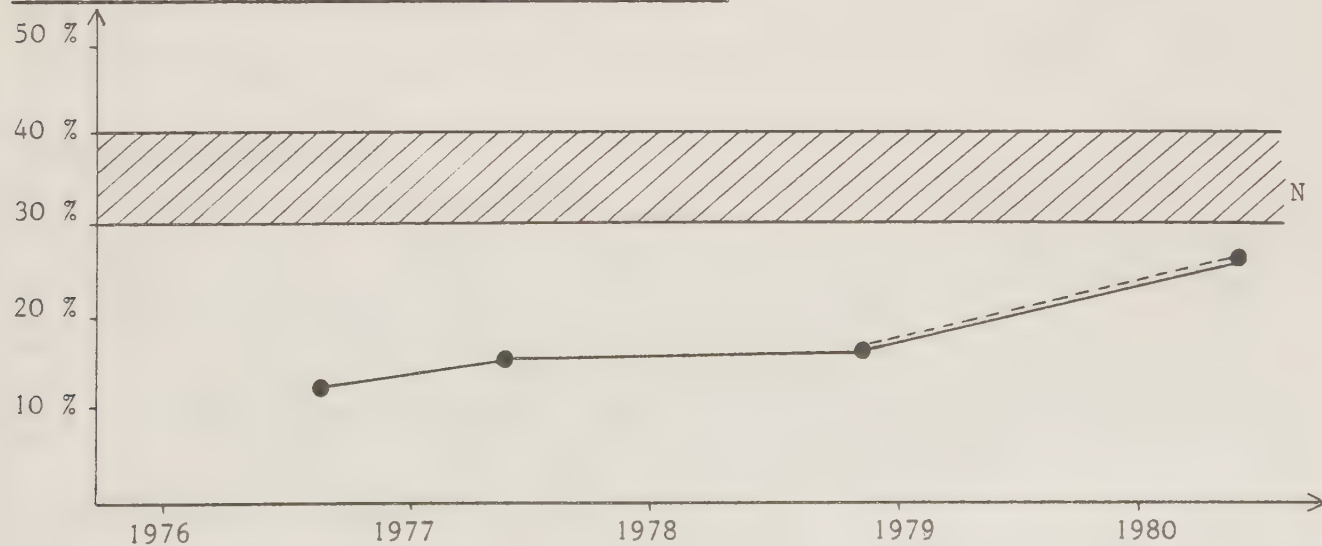
Rapport cardiorthoraciqueTPE/TEPourcentage de raccourcissement systolique VG.

FIGURE 1.

pas eu de clichés pulmonaires.

Au total donc, tableau de myocardiopathie primitive non obstructive sévère révélé à l'âge de 7 ans, avec mise en évidence d'une surcharge lipidique du muscle squelettique en dehors de toute myopathie, et d'un déficit en enzyme carnitine palmityltransférase.

Stabilisation sous traitement digitalodiurétique et amélioration par l'adjonction de D-L Carnitine orale. (figure 1).

2) Observation n° 2 :

Sylvina De O. née le 3.6.1964 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux est adressée dans le service à l'âge de 12 ans et demi pour bilan d'une myocardiopathie d'apparence familiale, décompensée depuis 1 mois.

Antécédents :

- Père (52 ans) et mère (49 ans) d'origine portugaise et apparemment en bonne santé.

- 6 frères et soeurs sont encore vivants (1 frère de 25 ans, 5 soeurs âgées respectivement de 22, 20, 15, 12 et 9 ans. L'aînée des soeurs est atteinte de comitialité).

- 2 frères décédés à la naissance de cause non précisée.

1 frère décédé à l'âge de 18 ans. Deux ans auparavant, à l'âge de 16 ans, il avait été hospitalisé pour bilan d'une cardiomégalie associée à une dyspnée d'effort stade II de la classification de la New-York Heart Association (N.Y.H.A.) et surtout à des palpitations d'effort. Le diagnostic évoqué cliniquement avait été celui de maladie d'Ebstein. Décès donc deux ans plus tard au cours d'un accès de tachycardie à complexes larges (tachycardie ventriculaire très probable) accompagnée de collapsus. L'autopsie montre des cavités gauches subnormales : OG normale, VG un peu dilaté, avec quelques taches graisseuses sur l'endocarde du septum, coronaires normales. Le ventricule droit par contre est très dilaté, l'endocarde de la chambre de chasse est blanchâtre avec des plages nacrées.

Les sigmoïdes pulmonaires sont normales. L'oreillette droite est également très dilatée, avec un endocarde blanchâtre et épaissi. Les anomalies portent surtout sur la tricuspide : les trois valvules sont présentes mais sont reliées au VD par des muscles papillaires très grêles, et surtout il existe de très larges fenestrations de la toile valvulaire au sommet des points d'attache sur la paroi ventriculaire. Il s'agit donc surtout d'une agénésie localisée du tissu tricuspïdien.

Début de la maladie :

Début au cours du mois de décembre 1976, à l'âge de 12 ans et 6 mois par une dyspnée d'effort, allant en s'aggravant progressivement, avec asthénie intense et oedèmes des membres inférieurs. Hospitalisation le 3.1.1977 dans un tableau de défaillance cardiaque globale à l'hôpital de Chambéry (service de Pédiatrie). Amélioration rapide sous traitement digitalo-diurétique. A noter qu'à l'entrée l'enfant était fébrile (39°2) mais sans altération de la numération-formule, et avec une vitesse de sédimentation normale (9 mm à 5 minutes). L'enfant est muté le 10.1.1977 à l'hôpital cardiologique pour bilan plus complet.

A l'entrée dans le service (le 10.1.1977) :

- Absence de dyspnée, coeur calme. Le choc de pointe est élargi et déplacé en bas et à gauche. Pas de frémissement. A l'auscultation rythme à 4 temps par galop protodiastolique et pré-systolique. Souffle systolique de type IM à 1/6. Hépatomégalie à 3 travers de doigt. (Alors que le foie était perçu à la crête iliaque le 3.1.77).

. Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 6,47 vol.

VO₂ = 182 cc/mn

DC = 2,81 l/mn

IC = 2,34 l/mn/m²

Cinēangiographies VD et VG (F + P) : dilatation et hypokinésie considérable des cavités ventriculaires gauche et droite. Minime reflux VG - OG. Pas d'anomalies des valves aortiques. Au total donc, myocardiopathie primitive non obstructive à forme dilatée.

Biopsie myocardique : en cours de cathétérisme à la pointe du VD grâce au biotome de Konno (193).

- Examens biologiques complémentaires :

Les examens suivants se sont révélés normaux : iono sanguin et urinaire, calcémie, phosphorémie, NF, VS, bilan de coagulation, SGOT, SGPT, CPK, LDH et iso-enzymes de la LDH, recherche de virus dans la gorge et les selles, sérodiagnostic de la mononucléose infectieuse, sérologie des virus pneumotropes (mycoplasma pneumoniae, chlamydia, adénovirus, influenza, para influenza).

Par contre, présence probable d'une affection récente à Echovirus (anticorps neutralisants présents à 1/128 à 15 jours d'intervalle pour les échos 1 et 30).

- Electromyogramme :

Aucun signe électromyographique d'atrophie myogène ou neurogène dans les muscles explorés (quadriceps droit, quadriceps gauche, biceps brachial droit, pédiex droit et gauche). Vitesses de conduction nerveuse normales.

- Examen ophtalmologique :

FO normaux. A la lampe à fente, présence de microopacités cristalliniennes gris bleutées d'origine congénitale.

- Une biopsie musculaire (vaste externe) est réalisée qui montre une surcharge lipidique des fibres de type I, le même aspect se retrouvant au niveau des fibres myocardiques.

L'enfant sort du service au bout d'un mois avec un état clinique satisfaisant sous traitement digitalodiurétique important ; persistance cependant d'un rythme à 4 temps. Cardiomégalie beaucoup moins importante (RCT = 0,69).

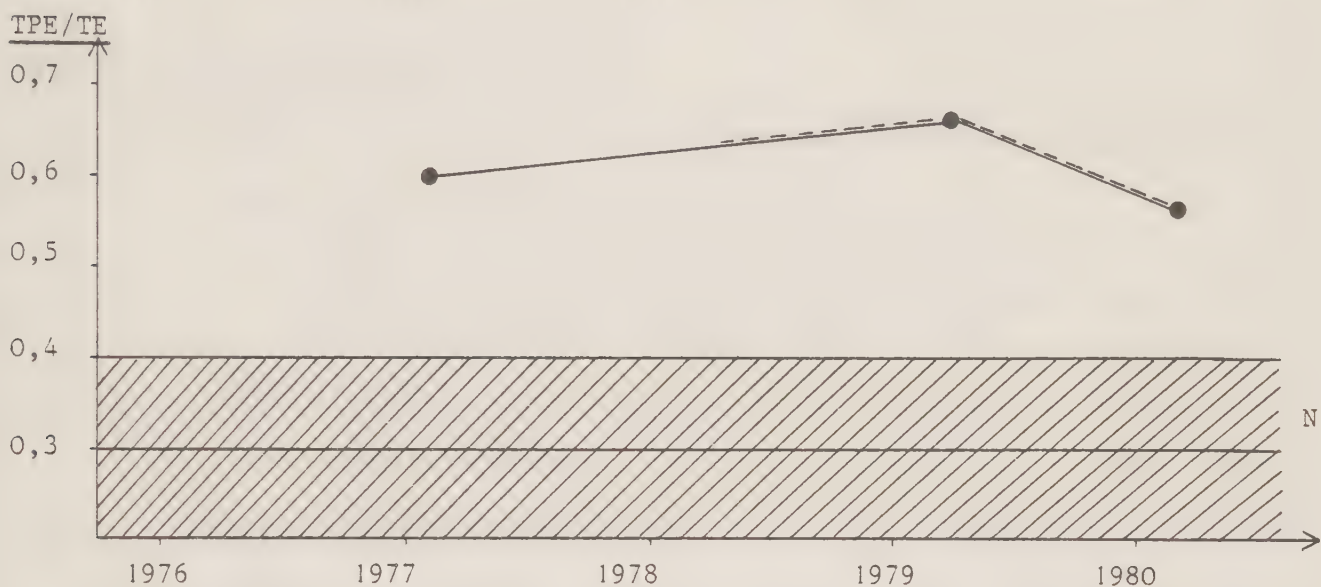
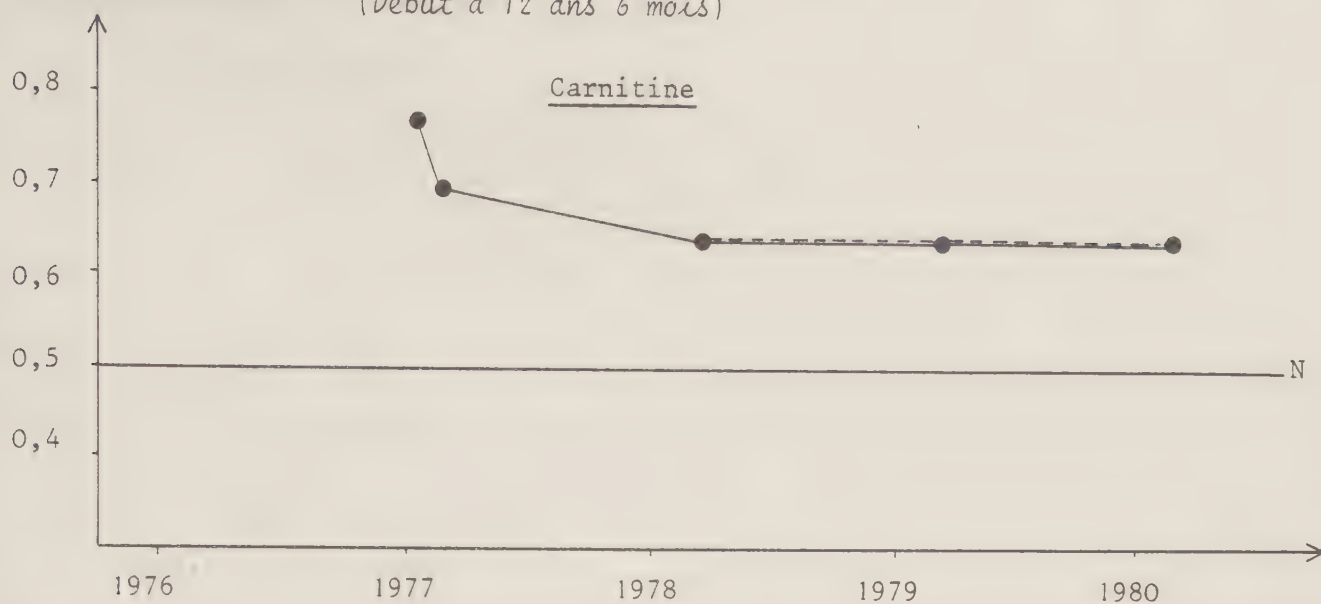
Rehospitalisation le 17.5.77 pour dosage de la carnitine sérique et urinaire.

L'enfant mène une vie subnormale sans effort important. A l'examen persistance d'une hépatomégalie à 2 travers de doigt et d'un rythme à 4 temps. Absence d'IM. L'ECG est inchangé, mais le volume cardiaque a légèrement diminué (RCT = 0,65). Poursuite du même traitement digitalodiurétique.

Instauration en mars 78 d'un traitement par D.L. carnitine (Bicarnésine^R) à la dose de 3,2 g/jour soit 100 mg/kg de poids sur les résultats de l'étude histologique du muscle squelettique et cardiaque, les dosages d'activité carnitine palmityl-transférase n'ayant pu être pratiqués sur ces fragments du fait de leur exigüité. L'état clinique est stable et la cardiomégalie inchangée (RCT = 0,64).

L'enfant est revue en mars 79,

soit un an après l'instauration du traitement par carnitine ; l'état clinique est stable et l'enfant mène une vie normale sans gros efforts. On note



Pourcentage de raccourcissement systolique VG.

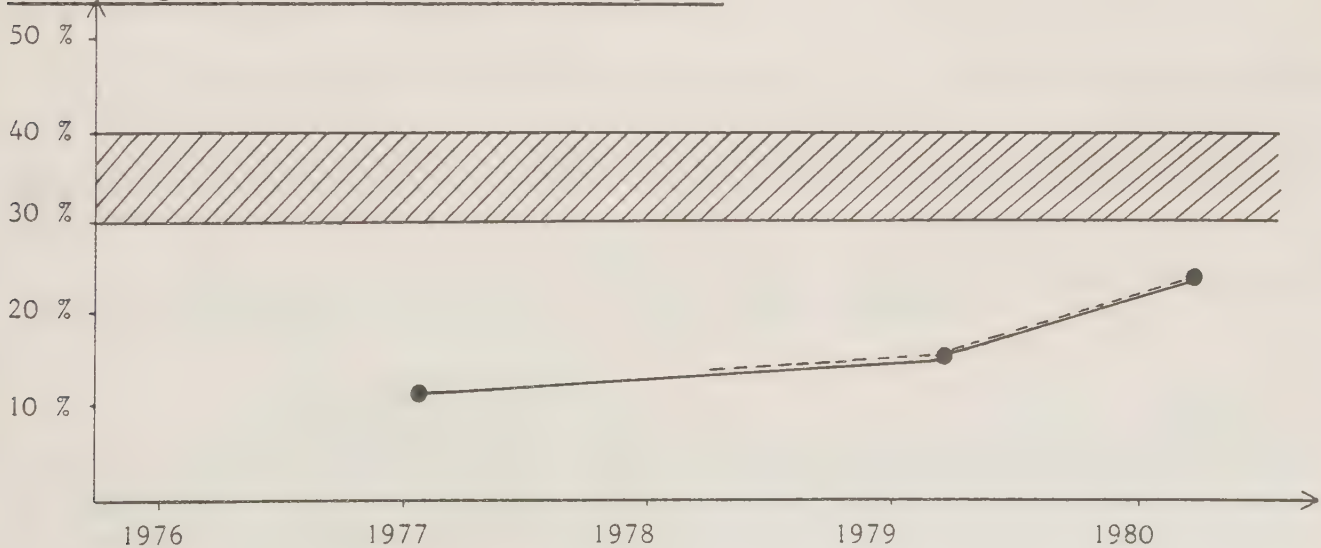


FIGURE 2.

la disparition du galop. Cependant hépatomégalie à 1 travers de doigt et cardio-
mégalie inchangée (RCT = 0,64).

Echocardiogramme :

VG : diamètre télédiastolique : 48 mm.
diamètre télésystolique : 40 mm.
pourcentage de raccourcissement : 16 %.
vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,64 circ/sec.
paroi postérieure :  paisseur télédiastolique : 9 mm.
septum :  paisseur télédiastolique : 9 mm.

OG : diamètre : 29 mm.

AO : diamètre : 25 mm.

Intervalles systolodiastoliques :

TPE VG : 141 ms.
TE : 212 ms.
TPE/TE = 0,67.

Nouvel échocardiogramme en février 80,

alors que l'état est toujours stable, la cardiomégalie également (RCT = 0,64) et le traitement associant digitalodiurétique et carnitine poursuivi.

VG : diamètre télédiastolique : 51 mm.
diamètre télésystolique : 39 mm.
pourcentage de raccourcissement : 24 %.
paroi postérieure :  paisseur télédiastolique : 9 mm.
septum :  paisseur télédiastolique : 10 mm.

OG : diamètre : 29 mm.

AO : diamètre : 27 mm.

Intervalles systolodiastoliques :

TPE VG : 116 ms.
TE VG : 202 ms.
TPE/TE : 0,57

Donc amélioration notable des performances de fonction ventriculaire gauche.

En résumé, tableau de myocardiopathie primitive non obstructive, survenant dans un contexte familial et révélé à l'âge de 12 ans et demi ; stabilisation sous traitement digitalo diurétique.

Amélioration discrète des performances de contraction ventriculaire gauche après supplémentation de carnitine par voie orale. (figure 2).

3) Observation né 3 :

Morad N.T. né le 15.7.1976 au terme d'une grossesse marquée par un épisode hémorragique discret au 6 me mois et d'un accouchement normal est adressé dans le service à l'âge de 9 mois pour bilan d'une défaillance cardiaque apparue dans un contexte fébrile.

Antécédents :

Morad est le premier enfant de parents d'origine algérienne en bonne santé. Aucune notion de myocardiopathie dans la famille.

Histoire de la maladie :

Découverte fortuite à l'âge de 3 mois d'une cardiomégalie sans contexte d'insuffisance cardiaque et non étiquetée. Développement normal jusqu'au 20.4.77 où s'installe un tableau de gastro-entérite fébrile, avec constitution rapide, en 24 heures, d'une scène de décompensation cardiaque sévère faisant évoquer une myocardite. L'enfant qui avait été hospitalisé le 21.4.77 à l'hôpital de Montbrison est transféré le surlendemain dans le service, alors qu'il n'est plus fébrile (ceci sans antibiothérapie) et qu'il est depuis 48 heures sous traitement digitalo-diurétique.

A l'entrée dans le service (le 23.4.77)

Le teint est gris. L'auscultation cardiaque est normale, sans galop ni IM, le foie n'est pas perçu, (alors qu'il était à 3 travers de doigt 48 heures auparavant), l'insuffisance cardiaque est donc contrôlée par le traitement.

Par contre, les pouls fémoraux ne sont pas perçus alors qu'ils l'étaient 48 heures auparavant.

- RP : cardiomégalie stade III - IV avec dilatation ventriculaire gauche, auriculaire gauche et droite. RCT = 0,66.

Disparition de l'hypervascularisation pulmonaire notée 48 heures auparavant.

- ECG : - rythme sinusal à 155/mn.
 - aucun critère d'hypertrophie ventriculaire gauche.
 - troubles diffus de la repolarisation, induits par une digitalisation importante entraînant un allongement de PR qui sera régressif les jours suivants.
- Echocardiogramme :
 - architecture cardiaque normale.
 - dilatation ventriculaire et auriculaire gauche, avec diminution notable des indices de fonction ventriculaire gauche.
VG : diamètre télédiastolique : 34 mm.
 diamètre télésystolique : 29 mm.
 pourcentage de raccourcissement : 16 %.
 vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,79 cir/sec.
 paroi postérieure : épaisseur télédiastolique : 4,5 mm.
 septum : épaisseur télédiastolique : 7 mm.
VD : diamètre télédiastolique : 6 mm.
OG : diamètre : 28 mm.
AO : diamètre : 15 mm.

Intervalles systolo-diastoliques :

TPE VG : 59 ms.
 TE VG : 129 ms.
 TPE/TE : 0,46.

Il existe une fermeture prématurée de la valve mitrale. Les valves tricuspide, aortique et pulmonaire ont un aspect normal. Absence d'épanchement péricardique.

- Cathétérisme cardiaque :

Le premier cathétérisme fait le 26.4.77 par voie percutanée veineuse

fémorale droite a permis les constatations suivantes :

- Foramen ovale non perméable.
- Pressions droites : OD : moy = 1.
VD : 24/-2 +6
AP : 22/5 moy : 10.
- Oxymétries : absence de shunt.
VO₂ : 180 cc/mn/m²
DAV : 6,13 vol.
IC : 2,93 l/mn/m²

- Cinéangiographie dans l'artère pulmonaire (OAD + OAG) : AP dilatée. Retours veineux pulmonaires en place. Grosse oreillette gauche sans anomalies mitrales visibles. Très gros ventricule gauche globalement hypokinétique, sans image nette de thrombose intra-cardiaque.

Les valves aortiques sont bien visibles et normales. L'aorte thoracique ne présente pas d'anomalies. Par contre, l'aorte abdominale présente une image d'arrêt brutal à quelques centimètres au-dessous du carrefour aortique avec image évoquant plus un processus thrombo-embolique qu'une coarctation de l'aorte abdominale.

Un deuxième cathétérisme est réalisé le 3 mai 1977 par artériotomie axillaire droite afin de préciser les lésions aortiques abdominales :

- Pressions gauches : VG : 85/-5, + 10
AO : 80/44 moy = 56.
Absence de gradient VG-AO au retrait.

Cinéangiographies dans le VG, l'aorte descendante et dans les branches de l'aorte abdominale (rénale, mésentériques, et tronc coeliaque) : le VG est dilaté, globalement hypokinétique et dyskinétique ; absence d'insuffisance mitrale. Pas de thrombose intra-ventriculaire visible.

L'aorte thoracique est normale. Oblitération complète de l'aorte abdominale au-dessus du carrefour aortique, mais avec intégrité des branches rénales, mésentériques et du tronc coeliaque. Revascularisation des artères iliaques à environ 2 - 3 cm du carrefour par un riche réseau collatéral. Un aspect un peu irrégulier de certaines branches et notamment de l'hypogastrique droite fait penser qu'il a pu se produire une pluie d'embols.

Volumes ventriculaires gauches :

- | | |
|-----------------------------|---|
| VTD : 103 ml/m ² | épaisseur : 0,49 cm. |
| VTS : 75 ml/m ² | masse myocardique : 30 g/m ² |
| VES : 28 ml/m ² | fraction d'éjection : 0,27. |

L'ensemble des 2 explorations permet donc le diagnostic de myocardopathie primitive sévère avec complications thrombo-emboliques.

- Examens complémentaires :

Les examens suivants ont été effectués et se sont révélés normaux : ionogramme sanguin et urinaire, NF, plaquettes, calcémie, phosphorémie, sérodiagnostic de toxoplasmose (α - 1 - 4 glucosidase) leucocytaires, bilan thyroïdien (T3, T4, index de thyroxine libre TSH), FO.

Les sérologies des entérovirus (polio, coxsackie, echo) n'ont pas montré d'augmentation à 15 jours d'intervalle. Cependant il a été isolé dans les selles un virus du groupe écho-coxsackie.

On note par ailleurs une élévation des taux sériques de cholestérol total (2,65 g/l) et de lipides totaux (9,5 g/l) alors que le taux de triglycérides sériques est normal (1,5 g/l).

Immédiatement après le 2ème cathétérisme est mis en route un traitement héparinique par voie veineuse, puis par voie sous-cutanée. Le relais est pris au bout d'un mois par l'association aspirine-dipyridamole. Lors du départ du service le 9.6.77, on ne note plus de signes d'insuffisance cardiaque. Le foie est cependant encore perçu à 1/2 travers de doigt sous le rebord costal. La cardiomégalie est inchangée.

Deuxième hospitalisation fin octobre 1977,

Donc 6 mois après l'épisode initial pour bilan de l'évolution. On note une récupération de tous les pouls des membres inférieurs. L'enfant est totalement asymptomatique et a une prise de poids normale. Cependant persistance d'un galop présystolique sourd sans insuffisance mitrale. Sur la RP, cardiomégalie stade III avec RCT = 0,65 et absence de surcharge vasculaire pulmonaire. L'ECG n'est pas modifié. Le traitement diurétique est stoppé, la digoxine étant continuée à la dose de 10 μ /kg, de même que l'aspirine et le dipyridamole.

En Janvier 1978,

Alors que l'état cardiaque est identique, est réalisée une biopsie musculaire (vaste externe droit).

En juin 1978,

sont réalisés les dosages de carnitine sérique et urinaire. Sous simple traitement digitalique à doses d'entretien l'enfant va bien. Persistance à l'auscultation du galop présystolique. L'ECG est toujours peu modifié, et la cardiomégalie inchangée (RCT = 0,66). L'échocardiogramme note cependant une discrète amélioration de la fonction ventriculaire gauche :

- diamètre télédiastolique VG : 26 mm.
- diamètre télésystolique VG : 19 mm.
- pourcentage de raccourcissement : 27 %.
- TPE VG : 71 ms.
- TE VG : 214 ms.
- TPE/TE = 0,33.

Mise en route à l'issue de l'hospitalisation d'un traitement par D-L. carnitine orale, à la dose de 1,2 g/j soit 100 mg/kg/j.

Rehospitalisation en avril 1979,

A l'âge de 2 ans et 9 mois, soit 24 mois après le début clinique de l'affection. Sous traitement associant 10 mg/kg de Digoxine, et 100 mg/kg/j de Bicarnésine^R l'état est très satisfaisant : la croissance est normale, il n'y a pas de signes objectifs de défaillance cardiaque.

- RP : persistance d'une cardiomégalie stade III (RCT = 0,61).
- ECG : tachycardie sinusale à 110. Pas de signes nets d'HVG. Troubles diffus de la repolarisation en rapport avec la digitalisation.

- L'échocardiogramme montre une amélioration nette de la fonction ventriculaire gauche mais le ventricule gauche reste dilaté :

- VG : diamètre télédiastolique : 33 mm.
- diamètre télésystolique : 20 mm.
- pourcentage de raccourcissement : 39 %.
- vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 1,37 circ/s.

Septum : épaisseur télédiastronique : 4 mm.

Paroi postérieure : épaisseur télédiastronique : 3 mm.

OG : diamètre : 18 mm.

AO : diamètre : 19,5 mm.

Intervalles systolodiasstroniques :

TPE VG : 82 ms.

TE VG : 237 ms.

TPE/TE = 0,35.

- Une deuxième biopsie musculaire est alors réalisée (vaste externe droit).

Un nouvel échocardiogramme a été réalisé le 16.7.80,

Après 2 ans de traitement par la Bicarnésine^R associé au traitement digitalique et anti-aggrégant plaquettaire. Cliniquement, l'enfant va très bien. Il n'a pu être effectué de radiographie pulmonaire.

L'examen échocardiographique objective toujours une dilatation ventriculaire gauche, mais les indices de fonction ventriculaire gauche sont normaux :

VG : diamètre télédiastronique : 36 mm.
diamètre télésystonique : 25 mm.
pourcentage de raccourcissement : 31 %.

Septum : épaisseur télédiastronique : 5 mm.

Paroi postérieure : épaisseur télédiastronique : 4 mm.

OG : 25 mm.

AO : 20 mm.

Intervalles systolodiasstroniques :

TPE VG = 49 ms.

TE VG = 217 ms.

TPE/TE = 0,23.

En résumé myocardiopathie primitive non obstructive révélée à l'âge de 3 mois avec complications thromboembolique ; amélioration rapide sous traitement digitalo-diurétique et poursuivie sous traitement digitalique seul, puis après adjonction au traitement de D- Lcarnitine. (figure 3). L'effet de la supplémentation en carnitine est difficile à apprécier dans ce cas là puisque l'amélioration était déjà très nette sous traitement symptomatique digitalo-diurétique.

4) Observation n° 4 :

Cécile G. née le 23.3.1976 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux est adressée dans le service à l'âge de 20 mois pour épisodes récidivants d'insuffisance cardiaque.

Antécédents :

Les parents d'origine française sont en bonne santé et ont une autre fille âgée de 5 ans qui ne possède pas d'antécédents particuliers. Aucun antécédent personnel.

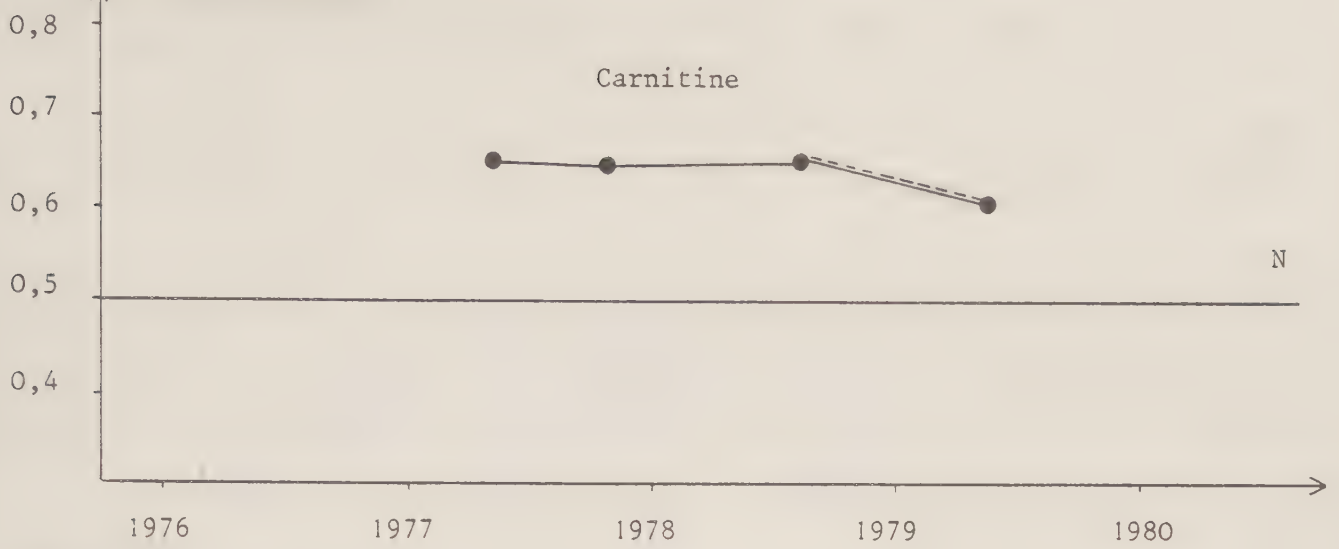
Début de la maladie :

A l'âge de 17 mois par un épisode de dyspnée aiguë de type expiratoire accompagné d'hypoxie et de défaillance cardiaque globale qui motive l'hospitalisation à Saint-Etienne le 3 août 1977. La radio pulmonaire met en évidence un gros coeur avec opacités pulmonaires diffuses.

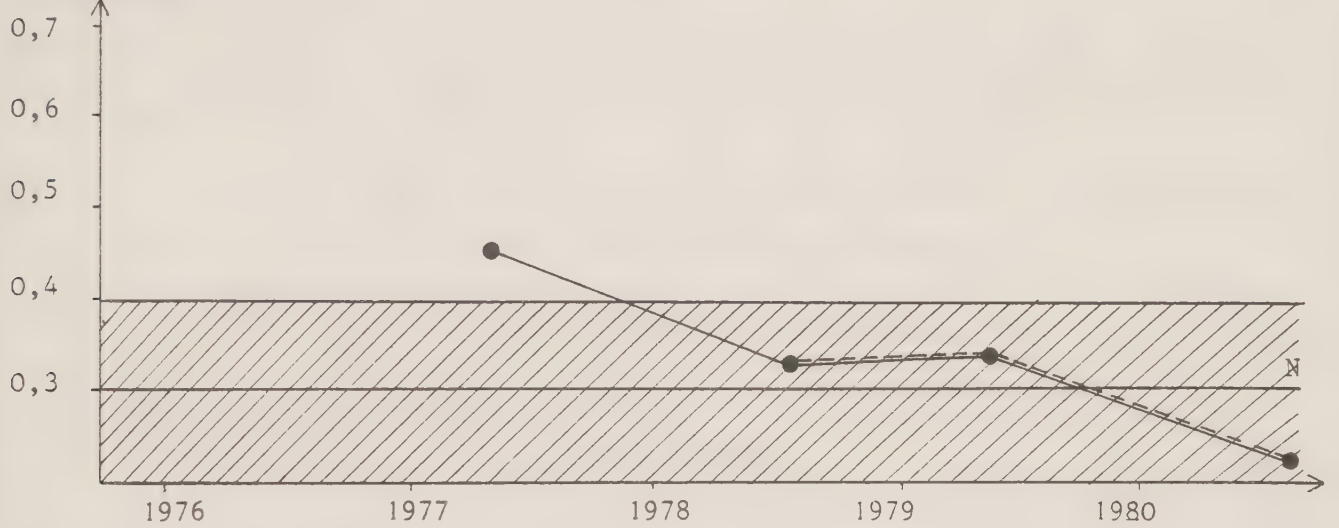
OBSERVATION n° 3 : Morad N.T.

(début à 3 mois)

Rapport cardiothoracique



TPE/TE VG



Pourcentage de raccourcissement systolique VG.

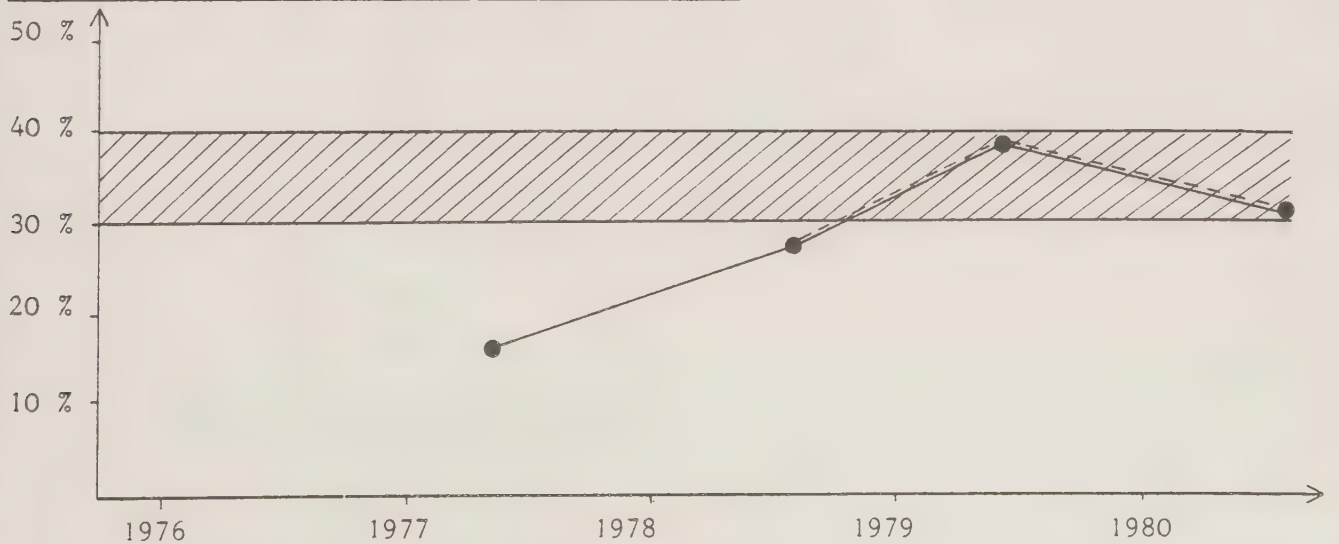


FIGURE 3.

Le diagnostic retenu est celui de broncho-pneumopathie aiguë probablement d'étiologie virale, et l'enfant est traité par cortico-thérapie et digitalo-diurétique. L'amélioration est rapide et l'état jugé satisfaisant au bout d'une semaine.

- Episode identique le 21 septembre 1977, mais le tableau est moins dramatique, et d'évolution favorable sous simple traitement digitalo-diurétique.

Une troisième hospitalisation à Saint-Etienne est motivée le 11 novembre 77 pour récurrence de la dyspnée expiratoire avec signes d'insuffisance cardiaque globale. Là encore, l'évolution est favorable sous digitalo-diurétique, mais la cardiomégalie persiste.

Les recherches biologiques mettent en évidence un effondrement du complément, notamment de la fraction C1 et C4 ; cependant exclusion par les examens complémentaires d'une gammapathie monoclonale, d'un déficit immunitaire et d'un lupus érythémateux disséminé. Cet anomalie du complément ne sera d'ailleurs pas retrouvée par la suite. Par ailleurs myélogramme, test à la sueur et activités maltase acide leucocytaires sont normaux.

L'enfant est alors transféré dans le service pour bilan de la cardiomégalie.

A l'entrée dans le service (le 21.11.77)

L'insuffisance cardiaque est bien contrôlée sous traitement digitalo-diurétique. Objectivement il existe un galop sourd protodiastolique et un minime souffle de régurgitation apexien, inférieur à 1,5/6. Discrets râles sous crépitants aux 2 bases. Absence d'hépatomégalie, et aucun signe de myopathie.

- RP : cardiomégalie stade III - IV avec importante dilatation ventriculaire gauche (RCT = 0,72).
Importante surcharge vasculaire pulmonaire.

- ECG : rythme sinusal à 120.
Hypertrophie ventriculaire gauche pure avec indice de Sokolow à 48 mm.

- Echocardiogramme :

- architecture cardiaque normale.
- Dilatation et hypokinésie importante du ventricule gauche dont les parois ne sont pas hypertrophiées. Dilatation de l'oreillette gauche :

VG : diamètre télédiastolique : 45 mm.

diamètre télésystolique : 40 mm.

Pourcentage de raccourcissement : 11 %.

Vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,34 circ/s.

Paroi postérieure : épaisseur télédiastolique : 5 mm.

Septum : épaisseur télédiastolique : 5 mm.

VD : diamètre télédiastolique : 10 mm.

OG : diamètre : 34 mm.

AO : diamètre : 16 mm.

Intervalles systolodiastoliques :

TPE VG : 91 ms.

TE VG : 232 ms.

TPE/TE = 0,39.

Il existe une fermeture prématurée de la valve mitrale. Les valves aortiques présentent une vibration systolique. Les valves tricuspides et pulmonaires sont normales. Absence d'épanchement péricardique.

- Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2
 VD : 28/-3 + 7
 AP : 28/12 moy = 18
 CAP : moy = 16 a = 22 v = 20
 VG : 110/+4, + 25
 AO : 110/70 moy = 85

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 4,63 vol
 VO₂ = 180 cc/mn/m²
 IC = 3,88 l/mn/m²

Cinéangiographie ventriculaire gauche (OAD + OAG) : le VG est très dilaté avec hypokinésie majeure et asynchronisme total de contraction. Fraction d'éjection effondrée. IM associée, cotée à 2 à 3/4, vraisemblablement secondaire à l'affection myocardique. L'aorte est normale et les coronaires sont en place.

Cinéangiographie ventriculaire droite (F + P) : le VD paraît un peu dilaté mais se contracte bien. L'artère pulmonaire est normale et les retours veineux pulmonaires en place.

L'oreillette gauche est dilatée. Au total, tableau hémodynamique et angiographique de myocardiopathie non obstructive d'étiologie imprécise.

- Examens biologiques complémentaires :

Les examens suivants ont donné des résultats normaux : ionogramme sanguin et urinaire, calcémie, NF, plaquettes sanguines, cytochimie urinaire, dosage pondéral des immunoglobulines, bilan de coagulation.

Le dosage du complément sérique s'est révélé normal (activité hémolytique totale : 38,4 U (N = 50 ± 15 U) ; fraction C3 : 113 mg/100 ml (N = 80 ± 15 mg/100 ml). Fraction C4 : 41 mg/100 ml. (N = 30 ± 15 mg/100 ml). C3 pro-activateur : 28 mg/100 ml (N = 18 ± 8 mg/100 ml). La recherche de cellules LE et d'anticorps anti-nucléaires a été négative.

- Une biopsie musculaire (vaste externe droit) est réalisée en janvier 1978 et met en évidence une surcharge lipidique. Un dosage de la carnitine sérique et musculaire, et de l'activité carnitine palmityl transférase du muscle est alors réalisée.

L'enfant quitte le service le 26.1.78 avec un traitement digitalo-diurétique d'entretien. L'état fonctionnel est satisfaisant bien qu'il persiste à l'auscultation le B3. Sur la RP, diminution notable du volume cardiaque (RCT = 0,60 contre 0,72 à l'entrée). Dès lors, elle ne sera plus rehospitalisée mais suivie régulièrement en consultations.

Evolution :

- Le 27.4.78, lors de la première consultation, l'enfant est asymptomatique sous traitement digitalo-diurétique. Il existe toujours un souffle d'IM 2/6 et un B3. L'ECG montre une réduction de l'indice de Sokolow-Lyon (42 mm). Sur la RP, réduction considérable du volume cardiaque (stade II) avec RCT = 0,56. Le même traitement symptomatique est poursuivi.

- Le 26.10.78, à l'âge de 2 ans et 6 mois, l'état est toujours stable, l'auscultation cardiaque normale. L'ECG objective une réduction de l'HVG (Sokolow à 34 mm) ; sur la RP, cardiomégalie discutable (stade I - II) avec RCT = 0,52.

Devant cette évolution favorable, les diurétiques sont arrêtés, et la digoxine poursuivie à la dose de 10 γ /kg.

- Le 26.4.79, à l'âge de 3 ans, l'examen est toujours négatif, le développement staturo-pondéral normal, l'ECG est dans les limites de la normale (Sokolow = 34 mm). Le volume cardiaque est à la limite supérieure de la normale sur la RP (RCT = 0,49). L'écho-cardiogramme objective toujours une discrète dilatation ventriculaire gauche, mais les paramètres de fonction ventriculaire gauche sont normaux :

VG : diamètre télédiastralique : 35 mm
 diamètre télésystolique : 21 mm
 Pourcentage de raccourcissement : 40 %
 Vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 1,35 circ/s.
 Paroi postérieure : épaisseur télédiastralique : 5 mm.

Septum : épaisseur télédiastralique : 4,5 mm.

OG : diamètre : 20 mm

AO : diamètre : 20 mm

Intervalles systolo-diastraliques :

TPE VG : 59 ms

TE VG : 253 ms

TPE/TE = 0,25.

La digoxine est poursuivie à la dose de 8 μ g/kg/j.

- Nouvel échocardiogramme en novembre 1979

Alors que l'enfant mène une vie totalement normale ; cependant la RP objective à nouveau une discrète cardiomégalie (RCT = 0,54) sans surcharge vasculaire pulmonaire, et l'ECG une discrète HVG (Sokolow = 42 mm). A l'écho, persistance d'une dilatation ventriculaire gauche modérée, mais avec conservation des paramètres de fonction ventriculaire gauche :

VG : diamètre télédiastralique : 38 mm
 diamètre télésystolique : 24 mm
 pourcentage de raccourcissement : 36 %
 vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 1,38 circ/s
 paroi postérieure : épaisseur télédiastralique : 5 mm.

Septum : épaisseur télédiastralique : 5 mm.

VD : diamètre télédiastralique : 13 mm.

OG : diamètre : 25 mm.

AO : diamètre : 21 mm.

Intervalles systolodiasstraliques :

TPE VG : 69 ms

TE VG : 257 ms

TPE/TE = 0,27

- En juin 1980, date de la dernière consultation (à l'âge de 4 ans et 3 mois) près de 3 ans après l'épisode initial, l'état est très satisfaisant. Cécile mène une vie normale. L'ECG objective toujours une discrète HVG (Sokolow = 42 mV)

et la RP une très discrète cardiomégalie (RCT = 0,52). Le traitement digitalique (8 Mg/kg et par jour de Digoxine) est maintenu.

Au total myocardiopathie primitive à forme dilatée révélée à l'âge de 17 mois par un épisode de défaillance cardiaque dans un contexte fébrile. Deux autres poussées de défaillance cardiaque sans facteur déclenchant à l'âge de 18 et 20 mois.

Evolution rapidement favorable sous traitement digitalo-diurétique. Persistance cependant d'une discrète dilatation ventriculaire gauche radiographique et échocardiographique 3 ans après l'épisode initial. (figure 4).

5) Observation n° 5 :

Emmanuelle S. née le 5.1.1972 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux est adressée dans le service à l'âge de 6 ans et 9 mois pour bilan d'une défaillance globale sévère.

Antécédents :

Emmanuelle est le 2ème enfant d'une fratrie de 3. Les parents sont en bonne santé, de même que le frère et la soeur. Il n'y a aucune notion de myocardiopathie familiale ou de cas identiques dans la famille.

Il existe un contexte polymalformatif avec imperforation anale traitée par colostomie avec rétablissement de la continuité fin 1973, et depuis persistance d'une oncoprésie mineure, et présence d'un reflux vésico-urétéral gauche révélé par des infections urinaires à répétition.

Histoire de la maladie :

Découverte à la naissance d'un souffle systolique discret et d'une défaillance cardiaque modérée, l'ensemble ayant fait évoquer le diagnostic de CIV ; un traitement digitalo-diurétique avait d'ailleurs été nécessaire les six premiers mois. Disparition du souffle à l'âge de 6 mois, souffle dont l'étiologie reste en l'absence d'échocardiogramme et d'angiographie totalement inconnue.

Nouvel épisode de défaillance cardiaque globale début septembre 1978 à l'âge de 6 ans et 9 mois. Hospitalisation le 17.9.78 au pavillon S (service du Professeur MONNET) dans un état de grande insuffisance cardiaque globale associant une tachycardie sinusale à 130, un galop, un souffle systolique de type régurgitation mitrale 2/6, une hépatomégalie à 3 travers de doigt et des oedèmes des membres inférieurs. Amélioration rapide sous traitement digitalo-diurétique, et mutation de l'enfant dans le service pour bilan étiologique.

A l'entrée dans le service (le 22.9.78)

On note un retard staturo-pondéral modéré (poids : 16 kgs (- 2 DS) ; taille : 111 cm (- 1 DS)). Le coeur est calme. Il existe un dédoublement variable de B₂ et un souffle holosystolique endapexo-axillaire doux de type regurgitation à 2/6. Absence de galop. Hépatomégalie à 1 travers de doigt. L'examen est par ailleurs normal (et particulièrement l'examen neuro-musculaire).

- RP : cardiomégalie stade III avec très importante dilatation ventriculaire et auriculaire gauches ; RCT = 0,59. Surcharge vasculaire pulmonaire importante.

- ECG : rythme sinusal à 80/mn. PR = 14/100 s. Axe QRS = + 30.
Indice de Sokolow à 68 mm traduisant une grande HVG.

OBSERVATION n° 4 : Cécile G.

(début à 17 mois)

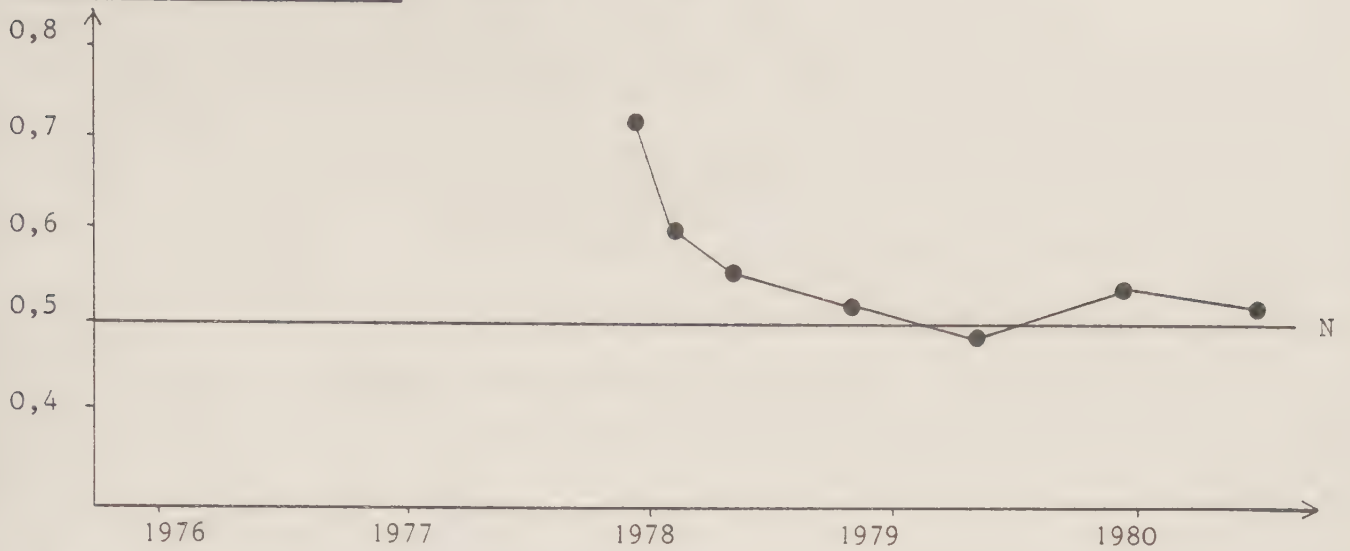
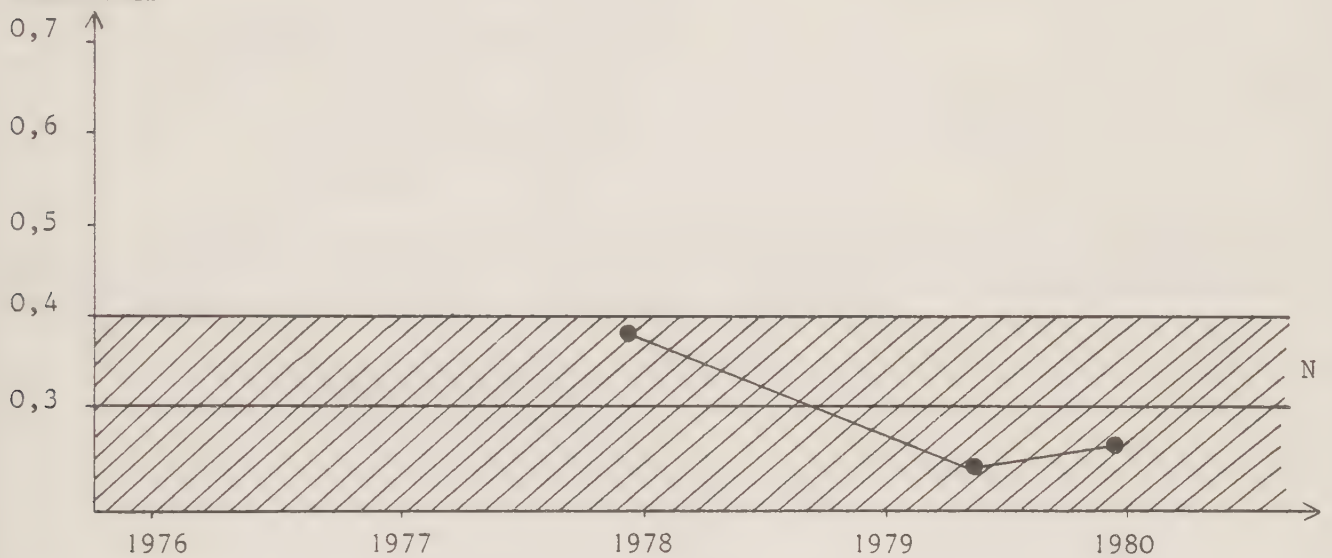
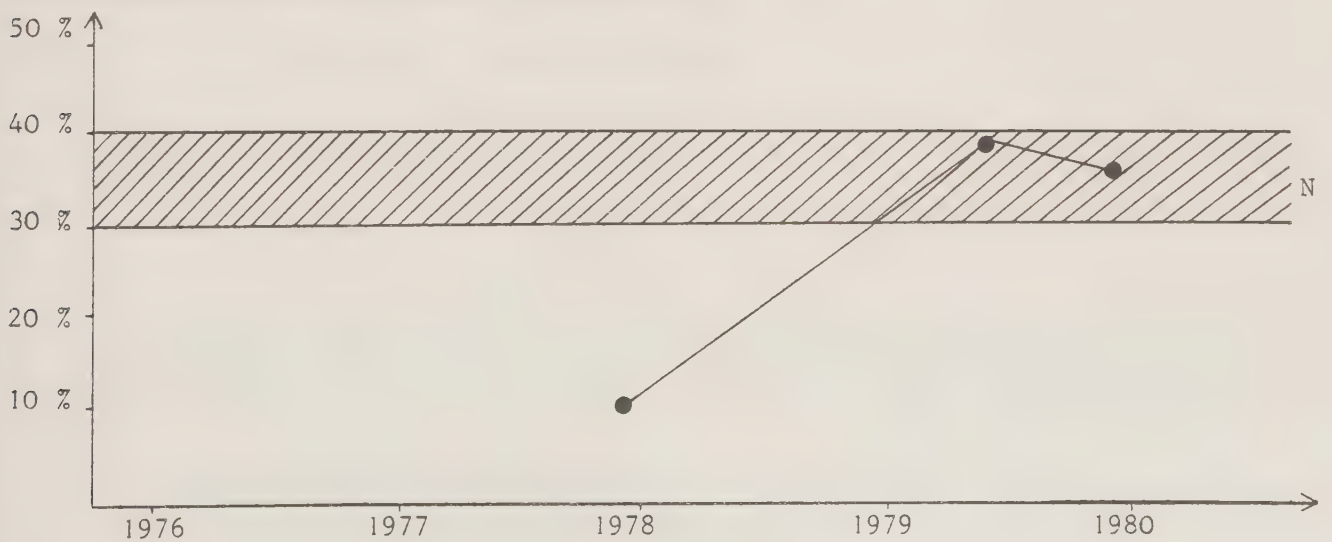
Rapport cardiorthoraciqueTPE/TE VGPourcentage de raccourcissement systolique VG.

FIGURE 4.

- Echocardiogramme :

- Architecture cardiaque normale.
- Dilatation auriculaire et ventriculaire gauche importante, avec fonctionnement ventriculaire gauche très altéré.

VG : diamètre télédiaastolique : 58 mm.
 diamètre télésystolique : 52 mm.
 pourcentage de raccourcissement : 11 %.
 vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,55 circ/sec.
 paroi postérieure : épaisseur télédiaastolique : 4 mn.

Septum : épaisseur télédiaastolique : 4 mm.

VD : diamètre télédiaastolique : 9 mm.

OG : diamètre : 42 mm.

AO : diamètre : 14 mm.

Intervalles systolodiasastoliques :

TPE VG : 109 ms

TE VG : 198 ms

TPE/TE : 0,55

Présence d'un prolapsus pansystolique et d'une fermeture diastolique prématurée de la valve mitrale. Les valves tricuspide, aortique et pulmonaire ont un aspect normal. Absence d'épanchement péricardique.

- Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2
 VD : 40/-2, + 7
 AP : 40/20 moy = 28
 CAP : moy = 14
 VG : 110/-1, + 19
 AO : 110/70 moy = 85

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 7,89 vol
 VO₂ = 169 cc/mn
 DC = 2,14 l/mn
 IC = 3,01 l/mn/m²

Cinéangiographies dans le ventricule gauche (OAD + OAG) et dans la racine de l'aorte (OAD + OAG) : ventricule gauche très dilaté avec hypokinésie majeure et asynchronisme de contraction. IM à 1,5/4. Aorte normale, coronaires en place.

Volumes ventriculaires gauches :

volume télédiaastolique : 243 ml/m²
 volume télésystolique : 214 ml/m²
 volume d'éjection systolique : 28 ml/m²
 fraction d'éjection : 0,42
 vitesse moyenne circonférentielle de raccourcissement : 0,42 circ/s.
 masse myocardique : 107 g/m²

Donc données hémodynamiques et angiographiques de myocardiopathie gauche sévère, d'allure primitive.

- Examens complémentaires :

Les examens suivants ont été effectués et se sont révélés normaux : iono sanguin et urinaire, calcémie, NF, VS, plaquettes, bilan de coagulation, cytochimie urinaire, examen parasitologique des selles, recherche de cellules LE, dosage des maltases acides leucocytaires.

Les sérologies virales suivantes n'ont pas montré des taux d'anticorps circulants significatifs : mycoplasme, chlamydia, myxovirus, adénovirus, entérovirus (polio, écho et coxsackie), influenza et parainfluenza.

L'enfant sort du service le 27.9.78 avec un traitement digitalo-diurétique.

Rehospitalisation le 20.2.79

devant la réapparition 48 heures auparavant de signes de défaillance cardiaque (polypnée croissante, oedèmes des membres inférieurs, anorexie) dans un contexte de discrète infection rhino-pharyngée. A l'examen, on note une polypnée de repos, une tachycardie régulière à 130, un souffle systolique 2/6 d'IM fonctionnelle et un rythme à 4 temps.

Existence d'un signe de Harzer, d'une hépatomégalie à 3 travers de doigt avec reflux hépatojugulaire et de discrets oedèmes des membres inférieurs. Par ailleurs fièvre à 38° et amygdalite érythématopultacée qui disparaîtront le lendemain sans traitement.

- RP : Augmentation très importante du volume cardiaque (stade IV) avec RCT = 0,71. Distention de l'artère pulmonaire droite ; très grande surcharge vasculaire pulmonaire.

- ECG : Rythme sinusal à 130. Axe QRS = + 60. Microvoltage diffus dont témoigne l'indice de Sokolow calculé à 20 mm.

- Echocardiogramme : ventricule gauche très dilaté touchant la paroi sur tout le précordium, avec effondrement de la fraction de raccourcissement :

VG : diamètre télédiaastolique : 58 mm.
diamètre télésystolique : 55 mm.
pourcentage de raccourcissement : 5 %.
vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,24 circ/s

VD : diamètre télédiaastolique : 10 mm.

OG : diamètre : 33 mm.

AO : diamètre : 15 mm.

Intervalles systolodiasastoliques :

TPE VG : 88 ms

TE VG : 216 ms

TPE/TE = 0,44

Existence de signes de bas débit sur l'aorte, et de critères d'HTAP sur la pulmonaire.

L'intensification du traitement digitalo-diurétique amène une diminution de l'hépatomégalie à 1 travers de doigt, et à une disparition des oedèmes des membres inférieurs. Cependant, persistance du galop présystolique, de la

cardiomégalie et d'une toux et d'une dyspnée de repos.

- Une biopsie musculaire (muscle quadriceps) est réalisée, qui montre une surcharge lipidique modérée, plus spécialement des fibres de type I. Un traitement par D-L carnitine orale (3,2 g/jour pour 1 poids de 17 kg et demi, soit 180 mg/kg/j) est institué à partir du 2.4.79 et l'enfant quitte le service.

Nouvelle hospitalisation 5 jours plus tard (le 7.4.79),

pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les oedèmes des membres inférieurs sont réapparus, le foie est perçu à 4 travers de doigt au-dessous du rebord costal. La cardiomégalie est inchangée avec RCT à 0,72.

Une stabilisation précaire est obtenue sous traitement digitalo-diurétique momentanément renforcé, et sous dérivés nitrés *per os*.

Un échocardiogramme fait le 3.5.79, un mois après le début du traitement par Bicarnésine[®] montre les données suivantes :

VG : diamètre télédiastolique : 52 mm.
 diamètre télésystolique : 49 mm.
 pourcentage de raccourcissement : 5 %.
 vitesse moyenne de raccourcissement systolique : 0,30 circ/s.

AO : diamètre : 16 mm.

OG : diamètre : 40 mm.

VD : diamètre télédiastolique : 16 mm.

Intervalles systolodiastoliques :

TPE VG : 102 ms

TE VG : 184 ms

TPE/TE = 0,55

Décollement péricardique diastolique de 1 mm.

Apparition ensuite vers le 15.5.79 d'une ascite et d'une ichthyose généralisée peut être favorisée par les oedèmes diffus. L'évolution se fera alors sur le mode d'une insuffisance ventriculaire droite majeure avec ascite intarissable malgré les ponctions, oedèmes, sans manifestations pulmonaires paroxystiques et avec inefficacité des vaso-dilatateurs périphériques. Le décès survient le 1.7.79. Il n'a pas été possible de pratiquer une vérification anatomique.

En résumé, tableau de myocardiopathie primitive sévère révélée chez une enfant de 6 ans et 9 mois, avec évolution fatale en 10 mois. Aucune modification de l'évolution par la supplémentation en DL carnitine. (figure 5).

B- Observations adultes :

1) Observation n° 6 :

Paulette G, âgée de 57 ans, est adressée dans le service pour bilan d'une myocardiopathie d'allure primitive.

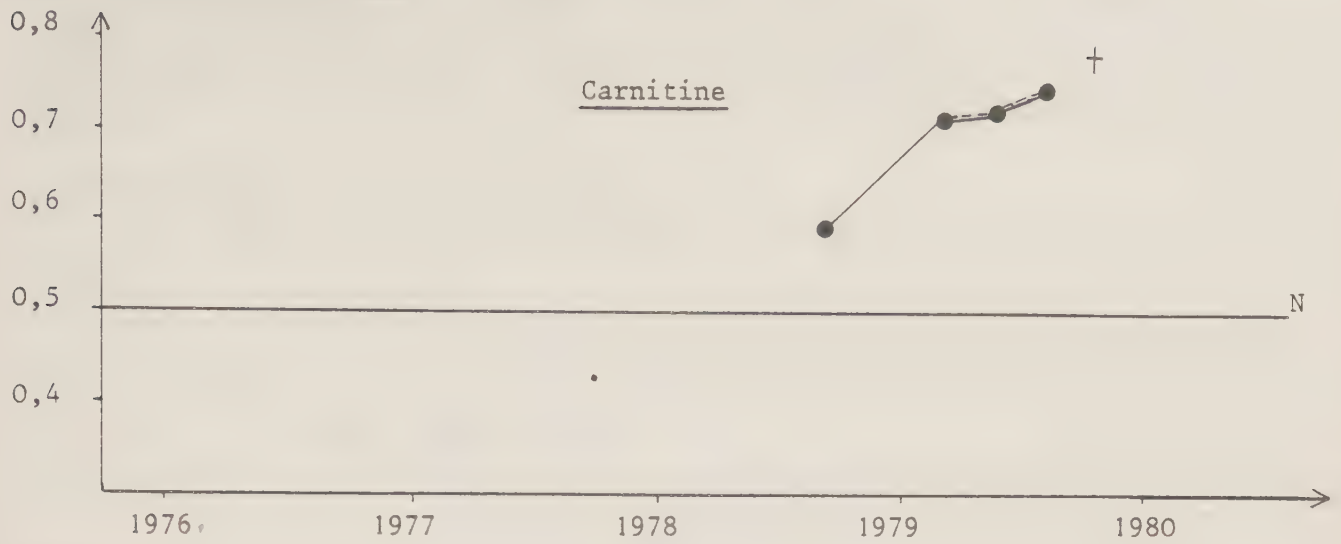
Antécédents :

Aucune notion de myocardiopathie familiale. Aucun antécédent personnel, en particulier aucun facteur de risque cardiovasculaire.

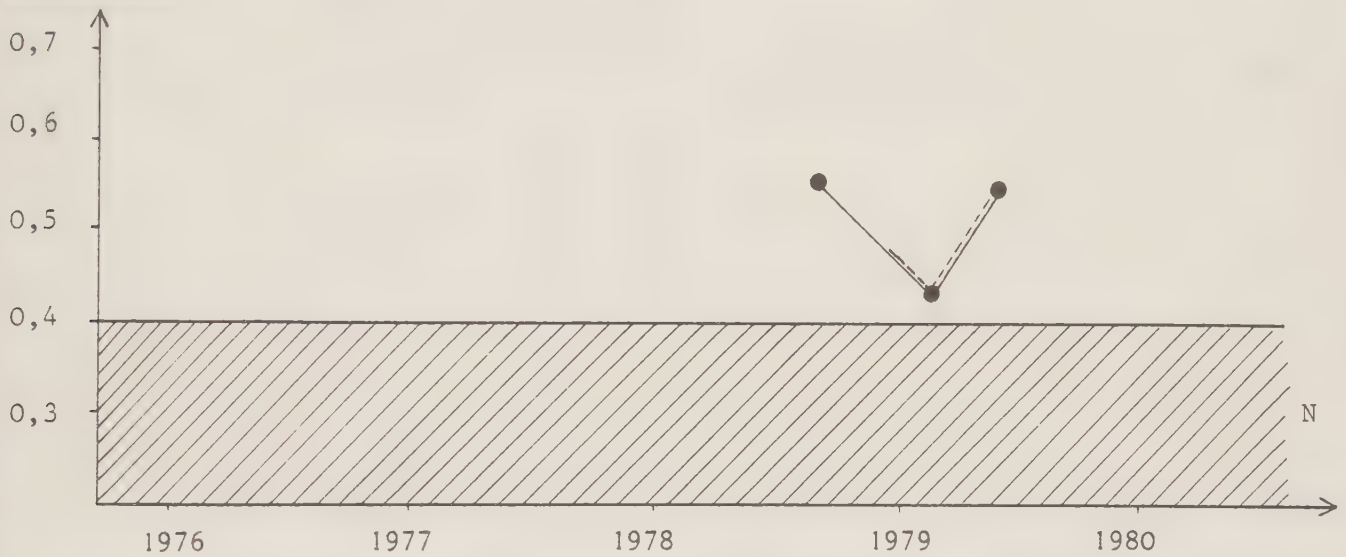
OBSERVATION n° 5 - EMMANUELLE S.

Rapport cardiorthoracique

(début à 6 ans 9 mois)



TPE/TE VG



Pourcentage de raccourcissement systolique VG

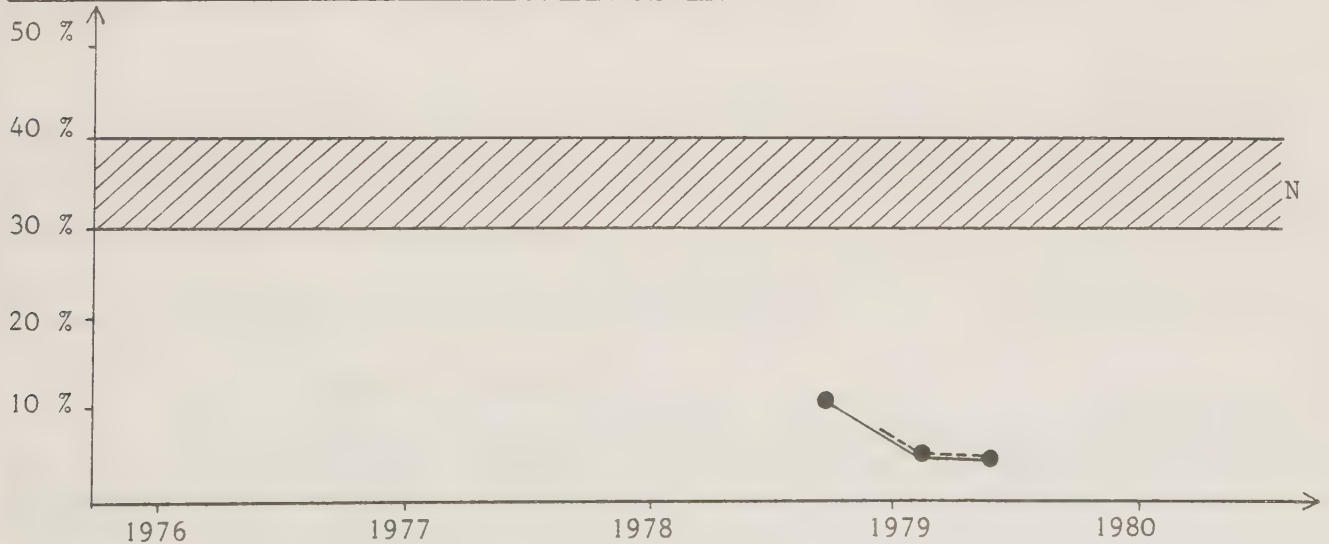


FIGURE 5

Début de la maladie

4 mois avant l'hospitalisation par l'installation d'une dyspnée aux efforts importants puis apparition d'épisodes dyspnéiques nocturnes avec grésillement laryngé, et nécessité de rester assise une partie de la nuit. Un traitement digitalo-diurétique, institué 1 mois avant l'hospitalisation transforme l'état clinique.

A l'entrée dans le service, le 25.7.77,

L'examen note un galop présystolique sourd, et une minuscule IA à 1/6 avec TA à 11/8.

RP : discrète augmentation du volume cardiaque (stade I - II) avec VG globuleux. RCT = 0,51. Vascularisation pulmonaire normale.

ECG : rythme sinusal.

HBAG.

Troubles de la repolarisation antéro-latéraux.

Diminution d'amplitude de l'onde R de V1 à V3.

Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2 (non modifiée au cours de la manoeuvre de Riviéro-Carvallo).

VD : 28/0, + 5

AP : 28/13 moy = 18

CAP : moy = 10 a = 20

VG = 104/+6, + 26

AO : 100/66

AH : 116/76

Oxymétries : DAV : 7,97 vol

VO₂ : 197 cc/mn

DC : 2,42 l/mn

IC : 1,52 l/mn/m²

Cinéangiographie dans l'artère pulmonaire (OAD), le ventricule gauche (OAD) et la racine de l'aorte (OAD + OAG) : VG peu dilaté mais diffusément hypokinétique avec fraction d'éjection effondrée (de l'ordre de 20 %). Petite IA (à 1/4). Coronaires saines (droite dominante). Stase auriculaire nette après angiographie dans l'artère pulmonaire.

Donc confirmation hémodynamique et angiographique de la myocardiopathie d'apparence primitive à coronaires saines.

Examens complémentaires :

Se sont révélés normaux les examens suivants : iono sanguin et urinaire, phosphorémie, calcémie, NF, VS, Fer sérique, cholestérol, lipides totaux, triglycérides, électrophorèse des lipides, uricémie, urémie, glycémie, protéines totales, albuminémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines, créatininémie.

Une biopsie musculaire (quadriceps gauche) est réalisée au cours de l'hospitalisation, qui mettra en évidence une surcharge lipidique des fibres de type I.

La malade est rehospitalisée en mars 1979

pour dosage de la carnitine sérique. Malgré la réduction volontaire de l'activité, l'état fonctionnel peut être considéré comme satisfaisant avec absence de gêne dans la vie courante, ceci sous traitement digitalo-diurétique modéré (1 cp d'Acyllanide^R et 1 cp d'Aldactazine^R alternés). L'examen note toujours l'IA minime à 1,5/6 et l'absence de galop.

RP : discrète diminution du volume cardiaque (RCT = 0,50).

ECG : rotation droite de l'axe de QRS (axe à + 60 environ, contre - 30 auparavant). Pas de modifications des troubles de la repolarisation en précordiales gauches.

A l'issue du séjour, un traitement par DL carnitine

(3,2 g/jour, soit 60 mg/kg/j) est mis en route. En juillet 80, l'état clinique reste très satisfaisant, et la sémilogie clinique et radiologique inchangée.

En résumé, tableau de myocardiopathie d'apparence primitive non obstructive, révélée à un âge tardif (57 ans) et facilement contrôlée par un traitement digitalo-diurétique modéré. (avec un recul de 3 ans). L'effet de la supplémentation en carnitine ne peut être apprécié puisque la malade était déjà asymptomatique avant le début du traitement.

2) Observation n° 7 :

Louis D. âgé de 42 ans est adressé dans le service par un hôpital périphérique pour bilan d'une myocardiopathie d'allure primitive dans un contexte d'éthylisme important.

Antécédents :

Le père du patient, asthmatique est décédé à l'âge de 44 ans de cause inconnue. Il aurait présenté des manifestations d'insuffisance cardiaque. La mère âgée de 70 ans est en bonne santé. Une soeur est décédée à l'âge de 30 ans d'une leucémie aigüe, et un frère à 38 ans de cause non connue. Le patient a par ailleurs 9 autres frères et soeurs en bonne santé. Un de ses frères, âgé alors de 40 ans, développera un an plus tard un tableau identique de défaillance cardiaque, et la biopsie musculaire montrera qu'il existe également une surcharge en lipides des fibres musculaires squelettiques. Il s'agit de notre observation n° 8.

Par ailleurs, 3 enfants âgés respectivement de 14, 12 et 8 ans indemnes actuellement de toute affection.

L'étude des antécédents personnels permet de retenir un éthylisme à 2 l de vin par jour, l'absence de tabagisme, d'hypertension artérielle, de diabète et de dyslipémie, et l'existence d'un épisode prolongé de palpitations en 1967, avec à ce moment là examen clinique et ECG normaux.

Histoire de la maladie :

Apparition en juillet 1976 (à 41 ans) d'une dyspnée d'effort modérée et variable dans le temps. Le diagnostic de myocardiopathie primitive probable est proposé sur l'examen clinique (TA normale à 130/85, mais coeur rapide avec soufflé de type IM) la cardiomégalie nette en scopie, aux dépens du VG, et l'électrocardiogramme (BBD complet qui n'existait pas sur un autre tracé fait 9 ans auparavant, et discussion d'une image de nécrose postérieure et inférieure). Mise au traitement digitalo-diurétique avec amélioration notable.

Un an plus tard, en juillet 1977, réapparition d'une dyspnée d'effort très importante, puis d'une dyspnée nocturne accompagnée d'une baisse de l'état général avec nausées, troubles dyspeptiques et amaigrissement de 5 kg en 1 mois. Hospitalisation le 14.9.77 à l'hôpital de Villefranche. Discrète amélioration sous traitement diurétique seul.

A l'entrée dans le service (22.9.77)

Il n'existe plus de dyspnée nocturne. L'examen note une pointe d'jetée en dehors de la ligne mamelonnaire, un souffle systolique 2/6 doux endapexo-axillaire, de type régurgitation, un galop protodiastolique, une ascite, une hépatomégalie dure à 1 travers de main, avec reflux hépatojugulaire. Il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs. Poids : 73 kg pour 1 m 74.

- RP : cardiomégalie stade II avec dilatation biventriculaire.
RCT = 0,62.
Hypertension veino-capillaire pulmonaire.
- ECG : rythme sinusal à 65. PR à 18/100 de s.
HBAG + BBD complet. Discussion d'une nécrose inférieure.
Quelques ESV à type de retard gauche.

- Vectocardiogramme :

Onde P augmentée et discrètement allongée.
Durée de QRS à 15/100 ; BBD complet associé à un HBAG.
Image de nécrose inférieure à extension postérieure. Mais il n'est pas possible de trancher entre nécrose vraie et pseudo-nécrose de myocardiopathie.

De même, on ne peut formellement éliminer une surcharge droite, mais elle ne pourrait être que très modérée.

- Echocardiogramme :

VG : dilatation ventriculaire gauche avec grande hypokinésie du mur postérieur et septum paradoxal lié au BBD :

diamètre télédiastolique VG : 65 mm.
paroi postérieure : épaisseur télédiastolique : 10 mm.
septum : épaisseur télédiastolique : 10 mm.

VD de taille normale. Dimension télédiastolique : 22 mm.

OG : modérément dilatée (diamètre : 52 mm).

AO : diamètre antéro-postérieur : 35 mm.
diamètre d'ouverture systolique : 19 mm.

Il existe un athérome cortique probable et des signes de bas débit. Au niveau de la mitrale, pente AC diminuée avec plateau BC témoignant d'une élévation de la pression télédiastolique VG. Pente EF et excursion maximale de la grande valve normales.

Tricuspidé et pulmonaire normales. Absence d'épanchement péricardique.

Les données échocardiographiques sont donc celles d'une myocardiopathie non obstructive à forme dilatée et décompensée.

- Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 12 a = 12 x = 10 v = 15 y = 3
aucune modification en inspiration profonde.

VD : 35/+5, + 20

AP : 35/15 moy = 18

VG : 90/+2, + 20

AO : 90/50 moy = 80

AH : 100/60 moy = 70

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 9,16 vol

VO₂ = 211 cc/mn

DC = 2,30 l/mn

IC = 1,25 l/mn/m²

Cinéangiographies ventriculaire gauche en OAD et dans la racine de l'aorte en OAG : hypokinésie ventriculaire gauche globale et homogène. IM à 1/4. Absence d'insuffisance aortique. Les 3 valves sigmoïdes aortiques sont bien visibles et normales.

Volumes ventriculaires gauches :

volume télédiastolique : 189 ml/m²

volume téléstolique : 131 ml/m²

volume d'éjection systolique : 58 ml/m²

fraction d'éjection : 0,30

épaisseur de la paroi libre VG : 0,94 cm

masse myocardique : 265 g/m²

Au total données hémodynamiques et angiographiques de myocardiopathie sévère droite et gauche de type adiaastolique à compléance diminuée, en décompensation circulatoire.

Examens complémentaires :

Les examens suivants ont été normaux : iono sanguin et urinaire, NF, VS, calcémie phosphorémie, urée sanguine, créatininémie, fer sérique, protéines totales, albumine sérique, bilan hormonal thyroïdien (T3, T4, Index de thyroxine libre, T3 radio-immunologique) et cytochimie urinaire. FO normal et recherche de l'Ag Hbs sérique négative.

Par contre le bilan hépatique est profondément perturbé avec élévation des γ GT à 104 ui/l (N = 6 à 28 ui/l), des SGPT à 35 ui/l (N < 12 ui/l) de la bilirubinémie totale (46 μ mol/l pour une normale inférieure à 17 μ mol/l) avec 10,8 mg/l de bilirubine non conjuguée ; l'électrophorèse des protéines sériques objective une élévation des B globuline avec diminution du rapport albumine/globuline à 1,04 (N = 1,2 à 1,8). Par contre, le rapport IgA/transferrine est normal. La clearance de la BSP est effondrée (K = 0,037. N = 0,145 $\pm$ 0,03).

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est de type prédiabétique :

Temps :	0	glycémie	=	5,33	mmol/l
	30'	"		14,6	mmol/l
	60'	"		9,6	mmol/l
	90'	"		23,1	mmol/l
	120'	"		10,1	mmol/l
	180'	"		4,6	mmol/l

L'uricémie est élevée à 657 mmol/l (N inférieure à 360 mmol/l). La ponction d'ascite ramène un liquide citrin clair, contenant 40 g de protéines/l, et 470 éléments par mm³ dont 90 % de lymphocytes. Absence d'hématies et de cellules Néophasiques. Cultures Bactériologiques stériles.

Explorations digestives :

La cholécystographie faite 2 mois avant l'hospitalisation avait mis en évidence 2 calculs vésiculaires mobiles. Voie biliaire principale normale.

Le transit baryté oesogastroduodénal révèle une malposition cardio-tubé-rositaire et un aspect du bas oesophage évocateur de varices.

La laparoscopie montre un gros foie global d'allure congestive, avec surface lisse, sauf au niveau du segment externe du lobe droit où s'amorce une discrète nodulation. Cet aspect est très évocateur de foie cardiaque avec facteur toxique surajouté probable. La vésicule est normale, le péritoine également. Discrète lame d'ascite. Absence de circulation collatérale.

La biopsie hépatique met en évidence une cholestase associée à une infiltration cellulaire inflammatoire portale comportant des polynucléaires. L'étiologie de cette cholestase ne peut être précisée avec certitude. Il n'existe pas de stéatose, ni de surcharge hémossidérémique. Aucun signe d'amylose hépatique.

La biopsie rectale ne montre pas de signes d'amylose ; la recherche d'une surcharge lipidique par les colorations lipidiques n'a pas été effectuée.

Le diagnostic de myocardiopathie éthylique est donc fait et le malade quitte le service avec un fort traitement digitalo-diurétique.

Rehospitalisation le 4.1.79

(donc 15 mois après le premier séjour) après la découverte chez son frère André D. d'une myocardiopathie avec surcharge lipidique des fibres musculaires squelettiques. L'état clinique s'est aggravé avec dyspnée de repos, hépatalgies d'effort. A l'examen souffle systolique endapexien 1/6, hépatomégalie à 1 travers de main, turgescence veineuse et pouls systolique jugulaire. L'amaigrissement est important (62 kg contre 73 kg l'année précédente). Il existe une atrophie et une faiblesse musculaires importantes, surtout au niveau des ceintures, mais l'interprétation est litigieuse eu égard à l'anorexie, l'amaigrissement et le quasi alitement permanent.

RP : cardiomégale stade III (RCT = 0,64) avec hypertension veino-capillaire pulmonaire.

ECG : rythme sinusal à 70. PR = 20/100. BBD + HBAG.

Nouvelle cholécystographie qui montre une vésicule très faiblement opacifiée, contenant plusieurs petits calculs radiotransparents. Le cholédoque ne sera pas visualisé sur la biligraphie, mais apparaît non dilaté à l'échotomographie abdominale.

Echocardiogramme :

VG : diamètre télédiastolique : 66 mm.

paroi postérieure : épaisseur télédiastolique : 6 mm.

septum : épaisseur télédiastolique : 6 mm. mouvement paradoxal.

VD : diamètre télédiastolique : 24 mm.

OG : diamètre : 56 mm.

AO : diamètre antéro-postérieur : 34 mm.

diamètre d'ouverture systolique : 16 mm.

amplitude faible du mouvement de la paroi aortique et fermeture mésosystolique, signant le bas débit cardiaque.

Valve mitrale : pente EF normale. Plateau BC signant l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

Valve tricuspidale et pulmonaire normales.

Péricarde : décollement postérieur de 5 mm.

Donc données de myocardiopathie non obstructive évoluée.

Electromyogramme : Pas de signes évocateurs d'atrophie myogène au niveau des muscles explorés (deltoïde gauche, biceps brachial gauche, quadriceps droit et gauche, pédiex droit et gauche). Par contre signes évocateurs d'atrophie neurogène périphérique au niveau des deux pédiex, avec conduction nerveuse motrice ralentie dans le sciatique poplité externe droit, alors qu'elle est normale à gauche.

Une biopsie musculaire (vaste externe) et un dosage de la carnitine sérique sont réalisés et le malade mis à 3,2 g de Bicarnésine^R par jour (soit 50 mg par kg) sans attendre le résultat. Il quitte le service avec également un fort traitement digitalo-diurétique et des dérivés nitrés par os.

Evolution :

Le patient ne sera plus revu, mais son frère nous apprendra que son état n'a fait qu'empirer et qu'il est décédé en mars 80.

En résumé, tableau de myocardiopathie non obstructive sévère sur terrain éthylique, et révélée à l'âge de 41 ans. Evolution défavorable malgré l'apport de carnitine, peut-être à doses insuffisantes, et décès à l'âge de 45 ans.

3) Observation n° 8 :

André D., âgé de 41 ans, frère de Louis D (observation n° 7) est adressé dans le service en mars 1978 pour un tableau de défaillance cardiaque installé progressivement depuis 1 mois.

Antécédents :

Pour les antécédents familiaux, se reporter à l'observation n° 7. André D. a 3 enfants en bonne santé. Ethylisme avoué à 2 l de vin par jour depuis 20 ans. Pas d'intoxication tabagique, absence d'hypertension artérielle, de diabète et de dyslipémie.

Histoire de la maladie :

Installation d'une dyspnée d'effort fin janvier 1978, accompagnée d'hépatalgie d'effort. Ces symptômes sont bien améliorés par l'instauration d'un traitement digitalo-diurétique 8 jours avant l'hospitalisation dans le service.

A l'entrée dans le service le 1.3.78,

On note une hépatomégalie dure, à bord tranchant débordant le foie à plus d'un travers de main. Lame d'ascite. Splénomégalie discrète. L'auscultation montre un dédoublement fixe de B₂, mais ne retrouve pas le galop et l'IM fonctionnelle notés huit jours auparavant, avant l'instauration du traitement médical. Il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs et l'auscultation pulmonaire est normale. Il existe une anomalie congénitale de la main droite avec colonne radiale et du pouce normale, absence du 2ème, 3ème et 4ème doigt, et 5ème doigt hypoplasique réduit à 1 phalange.

RP : cardiomégalie stade III, avec importante dilatation de l'oreillette et du ventricule gauche. Débord important de l'oreillette droite. RCT = 0,72.

ECG : rythme sinusal ; PR à 20/100
BBD complet + HBAG.

Vectocardiogramme : onde P dicrote et allongée à 11 centièmes de seconde, suggérant un trouble de conduction auriculaire. PR à 19/100. BBD complet. Absence d'HVG.

Echocardiogramme :

VG : diamètre télédiaastolique : 58 mm
 diamètre télésystolique : 50 mm.
 pourcentage de raccourcissement : 14 %
 paroi postérieure : épaisseur télédiaastolique : 8 mm.
 Septum : épaisseur télédiaastolique : 8 mm.
 VD : diamètre télédiaastolique : 30 mm.
 OG : diamètre : 45 mm.
 AO : diamètre antéropostérieur : 30 mm
 diamètre d'ouverture systolique : 22 mm.
 Valve mitrale, tricuspide et pulmonaire normales.

Absence d'épanchement péricardique.

Conclusion : myocardiopathie à forme dilatée compensée par le traitement médical (absence de critères d'élévation de la pression télédiaastolique ventriculaire gauche).

Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2
 VD : 37/0, + 6
 AP : 37/13 moy = 20
 CAP : moy = 12
 VG : 120/0, + 8 à + 11 (+14 après angiographie ventriculaire gauche).
 AO : 120/74
 AH : 130/70

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 4,97 vol
 VO₂ = 234 cc/mn
 DC = 4,7 l/mn
 IC = 3,05 l/mn/m²

Cinéangiographie ventriculaire gauche (OAG), dans la racine de l'aorte (OAG) dans l'artère pulmonaire (OAG) et dans l'OD (OAG) : dilatation ventriculaire gauche avec diminution globale diffuse de la contractilité ventriculaire gauche ; coronaires normales.

Volumes ventriculaires gauches :

volume télédiaastolique : 268 ml/m²
 volume télésystolique : 174 ml/m²
 volume d'éjection systolique : 94 ml/m²
 fraction d'éjection : 0,35
 masse myocardique : non calculée.

Donc tableau hémodynamique et angiographique de myocardiopathie non obstructive bien compensée.

Electromyogramme : absence de signes évidents d'atrophie myogène dans les muscles explorés. Le tracé du biceps brachial gauche est même assez franchement de type neurogène. Les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive sont normales.

Examens complémentaires :

Se sont révélés normaux NF, VS, ionogramme et urée sanguine, phosphatases alcalines, cholestérol, lipides totaux, triglycérides, créatininémie, protéines sériques, dosage de vit. B1 dans le sang.

Elévation du fer sérique : $49 \mu\text{mol/l}$ avec TIBC = $70 \mu\text{mol/l}$ et coefficient de saturation à 71 %.

Par ailleurs, bilirubine élevée à $30 \mu\text{mol/l}$; hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines sériques, et clearance de la BSP effondrée ($K = 0,05$; $N = 0,145 \pm 0,03$).

Donc tableau biologique évoquant une atteinte hépato-cellulaire, ce qui est confirmé par la laparoscopie.

Laparoscopie et biopsie hépatique : il existe en laparoscopie un gros foie global présentant un aspect typiquement cirrhotique avec une coloration n'évoquant pas l'insuffisance cardiaque. La vésicule est normale. Il n'y a pas d'anomalies péritonéales, d'ascite ou de circulation collatérale. Histologiquement, sur le prélèvement biopsique hépatique, cirrhose associée à une stéatose et à des corps de Mallory, en faveur d'une origine éthylique. La coupe n'a pas été examinée en microscopie électronique.

Une biopsie musculaire (vaste externe) est réalisée et le malade quitte le service avec un traitement digitalo-diurétique modéré et des vitamines du groupe B.

Il est revu en janvier 1979

Pour dosage de la carnitine sérique. L'état objectif est inchangé, de même que l'ECG mais la RP montre une diminution du volume cardiaque ($\text{RCT} = 0,67$) bien que la cardiomégalie reste importante. Il existe une nette amélioration fonctionnelle puisque le malade a pu reprendre son travail de maçon, mais sans gros efforts.

Un traitement par Bicarnezine (3,2 g/jour soit 45 mg/kg/j) est ajouté au traitement digitalo-diurétique et vitaminique.

En juillet 80,

l'état clinique est toujours satisfaisant. ECG inchangé. Persistance d'une cardiomégalie stade II . III.

Au total : myocardiopathie primitive non obstructive familiale révélée à l'âge de 41 ans. Amélioration satisfaisante obtenue sous traitement digitalo-diurétique et se poursuivant. Pas d'effets nets du traitement par D.L. carnitine.

4) Observation n° 9 :

Amar AZZI, est hospitalisé à l'âge de 21 ans pour bilan d'une myocardiopathie d'évolutivité apparente très rapide, diagnostiquée un mois auparavant.

Antécédents :

Aucun antécédent ou facteur de risque particulier. Les parents d'origine

algérienne et les frères et soeurs sont en bonne santé, et il n'y a aucune notion familiale de myopathie ou de cardiomyopathie.

Début de la maladie

à l'âge de 18 ans, par une dyspnée pour des efforts importants, avec discrète réduction spontanée de l'activité. Une cardiomégalie est signalée un mois avant l'hospitalisation lors d'une visite de médecine du travail. Rapidement installation d'une dyspnée de décubitus, accompagnée de toux et d'expectoration muqueuse, ces manifestations de suboedème pulmonaire amenant à l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service le 19.1.79,

dyspnée stade III, malgré le traitement digitalo-diurétique. TA à 95/65. Tachycardie sinusale, galop de type présystolique, dédoublement paradoxal de B2, B2 pulmonaire claqué. Discussion d'une minime IM apexienne. Il existe une hēpato-mégalie à un travers de doigt, sans reflux hēpato-jugulaire. Absence d'oedèmes des membres inférieurs.

Surtout existence d'une amyotrophie discrète, prédominant au niveau des ceintures, sans modification des réflexes ostéotendineux ou idiomusculaires. L'examen neurologique est par ailleurs strictement normal.

RP : cardiomégalie stade III globale, avec distention des artères pulmonaires et hypertension veino-capillaire pulmonaire. RCT = 0,64.

ECG : rythme sinusal. Hypertrophie auriculaire gauche. BBG complet.

Echocardiogramme : données de myocardiopathie non obstructive, non hypertrophique avec VG extrêmement dilaté dont la fonction est fortement altérée (fraction d'éjection estimée aux alentours de 30 %). Forte dilatation de l'oreillette gauche.

Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 10

VD : 54/0, + 8

AP : 54/26 moy = 40

CAP : moy = 28

VG : 100/+ 12, + 28 (idem après ventriculographie).

AO : 92/64

AH : 112/60

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 8,03 vol

VO₂ = 221 cc/mn

DC = 2,75 l/mn

IC = 1,69 l/mn/m²

Cinéangiographie ventriculaire gauche (OAG) et coronarographie sélective : hypokinésie globale très marquée du ventricule gauche, avec pratiquement akinésie des segments 5 et 6. La coronaire gauche ne possède que très peu de branches collatérales, donnant un aspect d'arbre mort. La coronaire droite est dominante et a peu de collatérales. Aucune lésion athéromateuse visible.

Volumes ventriculaires gauches :

volume télédiastolique : 195 ml/m²

volume téléstolique : 93 ml/m²

volume d'éjection systolique : 102 ml/m²

fraction d'éjection : 0,52

masse myocardique : non calculée.

Donc myocardiopathie primitive non obstructive sans lésions coronariennes avec débit cardiaque effondré.

Electromyogramme : pas de signes électromyographiques en faveur d'une atteinte de type myogène. Les seules anomalies électriques constatées sont plutôt sur le versant neurogène et se situent au niveau du quadriceps droit. Les vitesses de conduction nerveuse sensitive et motrice sont normales.

Examens complémentaires : sont normaux les examens suivants : NF, VS, ionogramme sanguin et urinaire, urée sanguine, créatininémie, clearance de la créatinine, protéines totales et électrophorèse des protéines sériques, calcémie, phosphorémie, bilirubinémie, bilan thyroïdien (T3, T4, index de thyroxine libre, PBI) fer sérique. Par contre, on note une élévation de l'uricémie (504 μ mol par litre ; N < 360 μ mol/l).

Une biopsie rectale à la recherche d'une amylose est normale.

La biopsie musculaire est réalisée au niveau du quadriceps gauche au cours du séjour, ainsi qu'un dosage de la carnitine sérique.

Evolution :

Aggravation progressive avec dyspnée permanente malgré l'augmentation du traitement digitalo-diurétique, et l'adjonction de D.L. carnitine (100 mg/kg/j) au traitement au mois d'avril 1979. Devant l'absence d'amélioration une greffe cardiaque est décidée, mais le malade décède en juin 1979 avant qu'un donneur ait pu être trouvé.

En résumé, myocardiopathie sévère révélée à l'âge de 18 ans, avec premiers signes de décompensation à 21 ans et évolution d'un seul tenant vers le décès en 7 mois. Inefficacité thérapeutique de la supplémentation en carnitine.

5) Observation n° 10 :

Manuel De C. est hospitalisé dans le service à l'âge de 44 ans pour bilan d'une myocardiopathie d'allure primitive.

Antécédents :

Les parents, originaires du Portugal, sont en bonne santé. Une soeur est décédée à l'âge de 35 ans d'un accident vasculaire cérébral d'étiologie non précisée. Les deux autres soeurs n'ont pas d'antécédents particuliers. Dans les antécédents personnels, on note des angines fréquentes dans l'enfance, et des céphalées migraineuses anciennes. Aucun antécédent d'hypertension. Pas de notion d'intoxication tabagique ou éthylique. Le poids est stable à 70 kg pour 1m66 depuis des années.

Histoire de la maladie :

En 1974, donc 4 ans avant l'hospitalisation à Lyon, le patient consulte un cardiologue pour une dyspnée d'effort très modérée, survenant pour des efforts importants. Constatation alors d'une cardiomégalie radiologique. Un bilan complémentaire est proposé, mais refusé par le malade.

Il est revu 4 ans plus tard devant l'accentuation de la dyspnée d'effort survenant alors à 2 étages.

A l'entrée dans le service (janvier 1979)

La TA est à 130/80. L'auscultation note à la pointe un souffle très discret, 1/6, protomésosystolique, irradiant peu. B4 discret. Le reste de l'examen clinique est normal (et en particulier absence d'amyotrophie et de faiblesse musculaire).

- RP : importante cardiomégalie aux dépends du VG avec grosses artères pulmonaires, et hypertension veino-capillaire modérée. RCT = 0,58.

- ECG : rythme sinusal à 60/mn. PR = 20/100 s.
axe de QRS indéterminable.

onde Q large et profonde en D1 V₁ avec troubles de la repolarisation dans le même territoire et onde Q plus discrète en V₅, V₆, avec augmentation de la durée de QRS à 12/100, le tout suggérant une nécrose latérale.

- Véctocardiogramme :

On retrouve l'aspect de nécrose latérale, mais il s'agit vraisemblablement d'une pseudo-nécrose dans le cadre d'une myocardiopathie notamment à cause de l'amplitude excessive du vecteur initial droit, et à cause de l'amplitude du vecteur maximal qui est légèrement augmentée.

La durée de QRS atteint presque 12/100 s, mais sans image caractérisée de bloc de branche. Il s'agit plutôt de troubles de conduction intra-ventriculaires d'ailleurs attestés par les irrégularités de la courbe et le ralentissement terminal.

- Echocardiogramme : non pratiqué.

- Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 5

VD : 30/0 + 5

AP : 30/8 moy = 15

CAP : moy = 10

VG : 112/0, + 12

AO : 112/68

AH : 120/64

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 4,07 vol

VO₂ = 238 cc/mn

DC = 5,84 l/mn

IC = 3,28 l/mn/m²

Cinéangiographie ventriculaire gauche (OAD + OAG) et coronarographie sélective : légère diminution globale de la contraction ventriculaire gauche. Les coronaires sont de gros calibre, avec circonflexe dominante. Absence de lésion d'athérome.

Conclusion : myocardiopathie primitive non obstructive sans insuffisance cardiaque caractérisée.

- Examens complémentaires :

Examens biologiques normaux : NF, VS, iono sanguin et urinaire, urémie, uricémie, fer sérique, calcémie, phosphorémie, lipides totaux, triglycérides, cholestérol et électrophorèse des lipides, protéines totales et électrophorèse des protéines sériques, créatininémie, phosphatases alcalines, bilirubinémie.

Biopsie rectale, à la recherche d'amylose négative.

- Une biopsie musculaire est réalisée au cours du séjour. La carnitine sérique ne pourra être dosée.

Evolution :

Sans aucun traitement, évolution satisfaisante avec reprise du métier

de mouleur et dyspnée stade I en juin 1980. La cardiomégalie et l'électrocardiogramme restent identiques.

Donc tableau clinique et hémodynamique de myocardiopathie primitive non obstructive peu sévère, révélée à l'âge de 40 ans, et toujours bien compensée 6 ans plus tard.

6) Observation n° 11 :

Djenat B. jeune femme algérienne de 25 ans est adressée dans le service du Professeur DELAHAYE par le CHU de Constantine (Algérie) pour bilan d'une insuffisance mitrale mal tolérée avec bigéminisme incoercible, ceci dans le but d'un remplacement valvulaire.

Antécédents et histoire de la maladie :

L'interrogatoire est pratiquement impossible du fait de la barrière linguistique. Une cardiopathie serait connue depuis l'âge de 3 ans, et il y aurait peut-être eu un rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance. Les symptômes allégués sont essentiellement une dyspnée d'effort imposant l'arrêt à 2 étages et des palpitations.

A l'entrée dans le service le 17.4.79

L'examen objective un choc de pointe étalé, sans frémissement, un souffle systolique 2/6 de type regurgitation et de siège apexo-axillaire, un galop proto-diastolique net et un dédoublement fixe de B₂ au foyer pulmonaire. Très nombreuses extrasystoles. Il existe une hépato-mégalie à 2 travers de doigt, non douloureuse.

L'examen neurologique est normal en dehors d'un nystagmus lors du regard latéral gauche extrême, et lors du regard vertical (nystagmus congénital).

- RP : cardiomégalie stade IV (RCT = 0,67) avec dilatation auriculaire et ventriculaire gauches très importantes ; absence de surcharge vasculaire pulmonaire.

- ECG : très nombreuses salves d'extrasystoles ventriculaires monomorphes à type de retard gauche sur fond de rythme sinusal avec PR à 16/100 de secondes. Onde P de durée égale à 12/100, sans cependant de critères nets d'HAG. BBG complet. Onde Q large et profonde en D1 VL, V5, V6.

- Vectocardiogramme :

rythme bigéminé. Prépondérance ventriculaire gauche majeure, avec image pseudo-nécrotique latérale évidente. Troubles de conduction probablement multiples avec notamment BBG complet. Troubles de la repolarisation majeurs.

- Echocardiogramme :

VG très dilaté (diamètre télédiastolique = 76 mm) avec mauvaise fraction d'éjection et septum paradoxal lié au BBG. Pas d'atteinte valvulaire évidente.

- Cathétérisme cardiaque :

Pressions : OD : moy = 2

VD : 30/-2, + 4

AP : 27/10 moy = 17

CAP : moy = 11

OG : moy = 10

VG : 116/-6, + 8

124/-4, +12 après angiographie VG.

AO : 124/76 moy = 100

Oxymétries : absence de shunt.

DAV = 4,26 vol

VO₂ = 231 cc/mn

DC = 5,42 l/mn

IC = 3,90 l/mn/m²

Cinēangiographie ventriculaire gauche (OAG), ventriculaire droite (OAD) et coronarographie sélective : le ventricule gauche est dilaté et hypokinétique dans son ensemble. Les coronaires sont normales, avec réseau droit dominant. Le VD est de taille normale, mais modérément refoulé par le septum en raison de la taille du VG.

Une biopsie myocardique ventriculaire droite et ventriculaire gauche est réalisée en cours de cathétérisme grâce au biotome de Konno (193).

Au total myocardiopathie primitive non obstructive à forme dilatée.

- Electromyogramme :

Entièrement normal au niveau des muscles explorés. Les vitesses de conceptions nerveuses motrices et sensibles sont normales.

- Examens complémentaires :

Les examens biologiques suivants se sont révélés normaux : NF, VS, ionogramme sanguin et urinaire, calcémie, phosphorémie, urémie, créatinémie, uricémie, bilan hormonal thyroïdien (T3, T4, ITL, T3 radio-immunologique), PBI, anticorps antistreptococciques, acide 5 hydroxyindolacétique, vitamine B1 et D.L. méthionine, fer sérique et saturation de la sidérophylle, anticorps antinucléaires et recherche de cellules LE, bilirubinémie (à la limite supérieure de la normale). Par ailleurs, l'examen parasitologique des selles est normal.

- Une biopsie musculaire (vaste externe droit) est réalisée au cours du séjour. Elle montrera, comme la biopsie myocardique, une surcharge lipidique importante des fibres musculaires.

Evolution :

L'essai de nombreux anti-arythmiques s'est révélé inefficace sur les ESV et bien que son bénéfice ne soit pas évident, l'amiodarone est poursuivie seule en association avec un diurétique épargneur de potassium.

Un traitement par Bicarnésine^R (2 g/jour soit 45 mg/kg/jour) est débuté en août 1979. En janvier 80, l'état est identique avec dyspnée obligeant à l'arrêt à 2 étages, palpitations au moindre effort, et accès de tachycardie paroxystique ayant duré 4 heures, et accompagné de collapsus cardiovasculaire en décembre 79. (Cet épisode, bien que non documenté, a vraisemblablement correspondu à un épisode de tachycardie ventriculaire). L'ECG et la graphie sont inchangés.

En juin 1980, 11 mois après le début de la supplémentation en carnitine, on ne note aucune amélioration ni clinique, ni électrique, ni radiologique.

En résumé : myocardiopathie non obstructive à forme dilatée révélée vers l'âge de 25 ans. Aucun effet de l'apport supplémentaire de carnitine.

III - ETUDE MORPHOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE DES BIOPSIES MUSCULAIRES.

Nous devons cette étude au Dr H. Carrier (Département de Recherches Neuromusculaires, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine Alexis-Carrel Lyon) que nous remercions vivement.

A- Matériels et méthodes :

Tous les patients étudiés ont eu une ou plusieurs (observation n° 3) biopsies musculaires. Toutes ont concerné le vaste externe droit ou gauche, et ont été obtenues sous anesthésie générale chez l'enfant, et sous anesthésie locale chez l'adulte.

- L'étude morphologique en microscopie optique a été faite sur coupes incluses dans la paraffine et sur coupes congelées dans l'isopentane refroidi à - 160° C par l'azote liquide, en utilisant les colorations HPS et trichrome de Gomori. L'étude en contraste de phase optique a été faite sur coupes semi-fines incluses dans l'épon et colorées par la para-phénylène diamine et le Soudan Noir.

- L'étude histochimique et histo-enzymologique a été faite sur coupes congelées en utilisant l'ATP-ase myofibrillaire à pH 9,4 et pré-incubée à pH 4,65 (49), l' α -glycérophosphate déhydrogénase liée à la ménadione, la myophosphorylase, le Soudan Noir et le Mac Manus PAS.

- L'étude en microscopie électronique a utilisé d'autres fragments fixés dans une solution de glutaraldéhyde en tampon cacodylate 0,4 M (pH : 7,4, 406 m Osm) puis post-fixés par le tétroxyde d'osmium en tampon cacodylate 0,4 M (pH : 7,4 ; 396 m Osm) et enfin inclus dans l'épon. Les coupes furent contrastées par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb.

B- Résultats :

Les aspects sont très voisins dans les 11 observations, avec cependant quelques variations :

- L'examen en microscopie optique en technique conventionnelle ne montre aucune anomalie dans 9 observations. Dans le cas n° 1, elle permet de déceler une atrophie prononcée d'un nombre relativement important de fibres musculaires, cette disproportion de fibres ne présentant pas un caractère groupé. L'étude histochimique montrera qu'il s'agit de fibres de type II. Par ailleurs, d'assez nombreuses centralisations nucléaires sont observées, aspect retrouvé dans l'observation n° 4. Dans cette dernière observation est notée sur la coupe quelques rares fibres nécrotiques.

- L'étude en contraste de phase optique et les techniques histo-chimiques et histo-enzymologiques mettent en évidence deux anomalies essentielles et frappantes :

. La surcharge lipidique, bien révélée par le Noir Soudan, et la microscopie en contraste de phase ; elle se présente sous forme d'une ponctuation soudanophile intermyofibrillaire, et plus occasionnellement sous sarcolemmique, discrète dans l'observation 9, modérée dans les observations 1, 3, 4, 5, 7, 8 et 9 et importantes dans les observations 2, 6 et 11. L'étude couplée des préparations ATPasiques myofibrillaires permet de montrer que cette surcharge lipidique n'affecte que les fibres de type I, sauf dans le cas 5, où il existe également une atteinte des fibres de type II, bien que l'atteinte des fibres de type I soit plus marquée.

. Les anomalies de répartition et de proportions des types de fibres :

Il existe dans tous les cas, sauf l'observation n° 9, une diminution numérique des fibres de type II, avec sur-représentation des fibres

de type I (en moyenne 60 à 80 % des fibres appartiennent au type I, contre 25 à 45 % dans le muscle normal). Dans le cas 9, au contraire, on observe une prédominance numérique nette des fibres de type II, sans disproportion nette du calibre. Cependant la surcharge lipidique n'affecte que les fibres de type I.

Il existe dans les cas 1, 5, 6, 8 et 11 une atrophie modérée des fibres de type II, qui sont donc à la fois plus petites et moins nombreuses que normalement.

L'étude des activités oxydatives (succinodéhydrogénase) ne montre pas d'anomalies. Il n'existe pas non plus de polycorie glycogénique (Mac Mannus PAS).

- La microscopie électronique permet de préciser la surcharge lipidique qui réalise des gouttelettes transparentes aux électrons, paraissant dépourvues de membranes et disposées en longues chaînes inter-myofibrillaires, au contact des mitochondries et alternant avec elles, et plus occasionnellement en gros amas sous-sarcolemmiques. Ces gouttelettes déforment et refoulent les myofibrilles, mais il n'y a aucune rupture de l'architecture myofilamentaire et sarcomérique.

Les mitochondries au contact des gouttelettes lipidiques sont normales avec cependant 2 exceptions :

. Dans l'observation 6, il existe une accumulation des mitochondries en paquets sous-sarcolemmiques ; ces amas de mitochondries de structure interne normale sont accolés à des gouttelettes lipidiques et à du glycogène en excès.

. Dans l'observation 8, quelques mitochondries ont un aspect anormal avec transparence matricielle excessive aux électrons, gonflement des crêtes, et taille nettement augmentée.

Enfin, il faut noter que dans le seul cas (n°3) où la biopsie musculaire a été répétée, ceci après 10 mois de traitement par D.L. carnitine, l'aspect de surcharge lipidique est resté inchangé.

IV - LES AUTRES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

A - Biopsie myocardique :

Une biopsie intra-cavitaire a pu être réalisée grâce au biotome de Konno dans 2 cas. Ce prélèvement a été effectué à la pointe du ventricule droit dans le cas 2, et dans le ventricule droit et le ventricule gauche dans le cas 11. L'une a été lue par le Professeur Loire, l'autre par le Docteur CARRIER.

Dans les deux cas, on observe avec le Soudan Noir une surcharge lipidique intermyofibrillaire et sous-sarcolemmique beaucoup plus prononcée que celle observée dans le muscle squelettique et paraissant intéresser toutes les fibres.

L'examen ultrastructural retrouve cette surcharge sous forme de gouttelettes au contact de mitochondries nombreuses et parfois de grande taille. Ces gouttelettes paraissent limitées par une membrane en continuité avec la membrane externe d'une mitochondrie voisine.

L'activité des carnitines palmityl-transférase myocardiques n'a malheureusement pu être déterminée sur ces prélèvements en raison de leur exiguïté.

B - Biopsie vasculaire :

Sur la biopsie musculaire du cas 8, il a été possible d'examiner de façon satisfaisante la paroi d'un vaisseau capillaire musculaire. La surcharge lipidique se retrouve, bien qu'à un degré moindre dans le cytoplasme des cellules endothéliales et péricytaires capillaires.

C - Biopsie hépatique :

Un prélèvement biopsique hépatique a été réalisé dans les 2 cas (7 et 8) où existaient une insuffisance hépato-cellulaire dont l'origine paraissait à la fois exogène et cardiaque. Cet examen a révélé une cholestase sans stéatose dans le cas 7, et une stéatose dans le cas 8, mais associée à une cirrhose et à des corps de Mallory, ce qui est très en faveur de son origine éthylique.

D - Biopsie rectale :

Une biopsie de muqueuse rectale a été réalisée 3 fois (cas 7, 9 et 10) essentiellement à la recherche d'une amylose et n'a été examinée qu'avec des méthodes conventionnelles. Il n'a été décelé aucune anomalie.

V - ETUDES BIOCHIMIQUES.

Nous les devons au Docteur G. Berthillier (Laboratoire de biochimie et technologie des membranes, Faculté des sciences, LYON) que nous remercions.

A - Matériel et méthodes :

. Les taux de L carnitine ont été mesurés dans le sérum déprotéinisé des sujets à jeun et dans l'urine nyctémérale par la méthode de Ramsay et Tubbs (263). Dans le muscle ils ont été déterminés toujours par la méthode de Ramsay et Tubbs, en utilisant la procédure suivante : les échantillons de muscle frais congelé dans l'azote liquide, d'un poids compris entre 50 et 100 mg, sont homogénéisés dans le tampon phosphate 0,05 M (pH 7,5) contenant 0,25 M de sucrose et 2 mM d'EGTA. L'ensemble est centrifugé 1 heure à 100 000 g et le surnageant (fraction S₁) est gardé pour la mesure de la carnitine soluble libre.

Le culot (fraction C₁) est remis en suspension dans le même volume du même tampon et soniqué à 50 w. Après nouvelle centrifugation dans les mêmes conditions, le surnageant (fraction S₂) est gardé pour la mesure de la carnitine liée aux membranes ; la contamination cytosolique de S₂ a été évaluée dans cette procédure à environ 4 % par mesure de l'activité lactico-déhydrogénase. La carnitine soluble ainsi mesurée correspond à la carnitine libre et aux acétyl-carnitines. La fraction membranaire correspond aux acyl gras carnitine (252).

. L'activité des carnitine palmityl-transférases musculaires a été déterminée par la méthode de BREMER et NORUM (45) dans les culots initiaux et finaux (C₁ et C₂) et le surnageant final S₂.

B - Résultats :

1) Carnitine sérique, urinaire et musculaire :

Les valeurs témoins des taux de carnitine sérique ont été déterminées chez 6 enfants et 31 adultes indemnes de toute affection. Ces valeurs, exprimées en moyenne plus ou moins l'écart type, sont très voisines dans les deux groupes :

- . Enfants (N + 6) : $46 \pm 6,9$ nmole/ml
- . Adultes (N = 31) : $45,5 \pm 10$ nmol/ml.

ce qui est en accord avec les données de la littérature rapportée par MITCHELL (226).

La carnitine urinaire n'a été dosée que dans les 4 premières observations et les valeurs obtenues ont été comparées aux moyennes obtenues chez un ou plusieurs enfants normaux de même âge. Cette étude des taux urinaires n'a pas été poursuivie du fait des grandes variations de l'excrétion nyctémérale de carnitine observée chez nos patients, ce qui enlève à cet examen toute valeur diagnostique. Notre expérience rejoint d'ailleurs les données de la littérature (92, 67, 225).

Les valeurs témoins de la carnitine musculaire ont été déterminées chez 13 enfants et 14 adultes. Là encore, les valeurs de référence sont presque identiques :

- Enfants (N = 13) :
 - Carnitine libre : $2,78 \pm 0,70$ nmole/mg
 - Carnitine membranaire : $0,29 \pm 0,09$ nmole/mg
- Adultes (N = 14) :
 - Carnitine libre : $2,83 \pm 0,73$ nmole/mg
 - Carnitine membranaire : $0,34 \pm 0,08$ nmole/mg

TABLEAU I

CARNITINE SERIQUE, URINAIRE ET MUSCULAIRE

	SERUM (à jeun) nanomole/ml	URINE micromole/24 h	MUSCLE SQUELETTIQUE n mole/mg	
			Fraction libre	Fraction membranaire liée
TEMOINS ENFANTS	46 $\pm$ 6,9 (N=6)	*	2,78 $\pm$ 0,70 (N = 13)	0,29 $\pm$ 0,09
TEMOINS ADULTES	45,7 $\pm$ 10 (N=31)		2,83 $\pm$ 0,73 (N = 14)	0,34 $\pm$ 0,08
Observ. 1 8 ans	70 $\uparrow$	76 (60)	2,31	0,26
Observ. 2 12 ans	82 $\uparrow$	400 (162) $\uparrow$	2,65	0,28
Observ. 3 18 mois	48	44 (25) $\uparrow$	2,06	0,13
33 mois	40		2,50	non dosé
Observ. 4 22 mois	51	142 (35) $\uparrow$	2,27	0,38
Observ. 5 7 ans	50		1,9 $\downarrow$	0,00 $\downarrow$
Observ. 6 57 ans	34		4,64 $\uparrow$	0,45 $\uparrow$
Observ. 7 43 ans	non dosé		non dosé	
Observ. 8 41 ans	non dosé		6,64 $\uparrow$	0,37
Observ. 9 31 ans	72		5,25 $\uparrow$	0,20
Observ. 10 44 ans	non dosé		0,11 $\uparrow$	non dosé
Observ. 11 25 ans	44		4,10 $\uparrow$	0,35
MCNO 40 ans	non dosé		3,60	0,4
MCNO 41 ans	non dosé		3,59	0,26
MCNO 13 mois	non dosé		non dosé	

* Les valeurs témoins sont données pour chaque enfant entre parenthèses. Il s'agit des moyennes des enfants normaux du même âge.

TABLEAU II

ACTIVITES DES CARNITINES PALMITYL-TRANSFERASES MUSCULAIRES

	ACTIVITES CARNITINE	PALMITYLTRANSFERASES	MUSCULAIRES
	C ₁	C ₂	S ₂ *
TEMOINS (N=7)	1,12 $\pm$ 0,8	1,17 $\pm$ 0,32	0,67 $\pm$ 0,03
Observ. 1 8 ans	1,48	0,465 $\downarrow$	0,310 $\downarrow$
Observ. 2 12 ans	non dosé	non dosé	non dosé
Observ. 3 18 mois	0,465	0,465 $\downarrow$	0,465 $\downarrow$
33 mois	2,00 $\uparrow$	2,10 $\uparrow$	1,90 $\uparrow$
Observ. 4 22 mois	1,085	0,465 $\downarrow$	0,713 $\uparrow$
Observ. 5 7 ans	1,400	1,700 $\uparrow$	0,001 $\downarrow$
Observ. 6 57 ans	0,770	0,490 $\downarrow$	0,540 $\downarrow$
Observ. 7 43 ans	1,900	1,940 $\uparrow$	0,400 $\downarrow$
Observ. 8 41 ans	0,775	0,775 $\downarrow$	0,775 $\uparrow$
Observ. 9 21 ans	1,37	0,95	0,006 $\downarrow$
Observ. 10 44 ans	0,80	1,10	traces $\downarrow$
Observ. 11 25 ans	0,07 $\downarrow$	traces $\downarrow$	traces $\downarrow$
MCNO 40 ans	1,70	1,15	0,92
MCNO 41 ans	1,62	1,09	0,71
MCNO 13 mois	2,07 $\uparrow$	0,8 $\downarrow$	1,10 $\uparrow$

* Les activités sont exprimées par milligramme de protéine non collagène.

Les résultats obtenus dans nos observations sont donnés par le tableau I. Y figurent également les résultats observés chez 3 patients (2 adultes et 1 enfant) présentant une myocardiopathie primitive non obstructive sans anomalies de la biopsie musculaire (ni surcharge lipidique, ni disproportion des types de fibres).

La carnitine sérique déterminée à jeun est élevée dans deux observations (1 et 2) alors que les taux musculaires sont normaux. Dans la première observation l'enfant avait reçu pendant 3 semaines un traitement par carnitine orale ce qui peut expliquer l'élévation des taux sériques.

Dans 2 autres de nos observations (5 et 10) il existe un déficit musculaire en carnitine libre ; ce déficit est modéré dans le cas 5, les taux correspondant à 68 % des taux témoins ; il est par contre majeur dans le cas 10 (4 % des valeurs témoins). Malheureusement les taux sériques n'ont pu être déterminés chez ce patient.

Les taux musculaires de carnitine sont par contre augmentés chez 4 adultes sur les 5 chez qui ce dosage a pu être effectué.

Enfin dans le seul cas où la biopsie musculaire a été répétée, et ce après 10 mois de traitement par carnitine orale (cas N°3) les taux musculaires n'ont pas augmenté de manière significative ; par ailleurs, les taux sériques sont restés normaux.

2) Activités des carnitines palmityl-transférases (CPT) musculaires :

Les valeurs témoins ont été déterminées chez 7 enfants et adultes de tous âges, et sont exprimées en activité par milligramme de protéine non collagène.

Les résultats obtenus chez les témoins et chez nos malades figurent dans le tableau II. Il n'a pas été possible du fait de l'exiguïté du prélèvement de doser les activités carnitine palmityl-transférase dans le cas 2 et la biopsie musculaire n'a pas été répétée en raison de l'état clinique très satisfaisant de l'enfant.

L'analyse des résultats montre apparemment une hétérogénéité dans les niveaux d'activité carnitine palmityltransférase des différentes fractions C1, C2 et S2. La première ultra-centrifugation qui fournit le culot initial C1 ne vise qu'à enrichir la préparation en mitochondries et la sonication de C1 à séparer la fraction membranaire S2 des constituants cytosoliques et matriciels.

On peut donc penser que sont mesurées dans S2 les activités fortement liées aux membranes c'est à dire les activités carnitine palmityl-transférases II. Bien entendu, ceci reste à démontrer par des études ultérieures ; l'étude des résultats montre que hormis dans l'observation 11 où il existe un effondrement des activités dans les 3 fractions, les activités dans la fraction C1 sont toujours normales (ce qui s'explique vraisemblablement par la grande dispersion des valeurs témoins) et permettent de différencier 3 sortes de déficiences en activités carnitine palmityl-transférases :

a) Une diminution d'activité CPT dans les fractions C2 et S2 est observée dans 4 cas : 1, 3, 6 et 11. Ce déficit est modéré (compris entre 40 et 60 % des activités témoins) dans les cas 1, 3 et 6. Dans le cas 11, il existe pratiquement une absence d'activité (absence qui est aussi retrouvée dans la fraction C1).

Ces cas pourraient correspondre à un déficit en les 2 types d'enzyme carnitine palmityl-transférase (I et II).

b) Une diminution isolée d'activité CPT dans la fraction S2 est observée dans les cas 5, 7, 9 et 10, et devrait correspondre à une déficience en carnitine palmityl-transférase II. Ce déficit est majeur dans les cas 5, 9 et 10 avec pratiquement absence d'activité. Il est à noter que dans le cas 5, il existe une augmentation modérée (et peut-être compensatrice ?) de l'activité de la fraction C2. Le déficit est plus modéré (60 % des valeurs témoins) dans le cas 7 et s'accompagne là aussi d'une augmentation d'activité dans la fraction C2.

Dans le cadre de ces hypothétiques déficits isolés en CPT II prennent place nos 2 observations de déficit musculaire en carnitine (cas 5 et surtout cas 10). Ce point est particulier car à notre connaissance, il n'a jamais été signalé de diminution de la carnitine musculaire dans les cas de déficit en carnitine palmityl-transférases publiés (cependant ce dosage n'a pas été effectué dans tous les cas). Inversement dans les déficits systémiques en carnitine (16, 35, 277, 62) et dans les déficits musculaires en carnitine (99 et 100, 321 et 324, 88 et 89) où la recherche de l'activité CPT a été effectuée, celle-ci est soit normale (16, 276, 100, 321) soit élevée (35, 62, 88). Il existe donc au moins dans le cas 10 une déficience associée en carnitine musculaire et en carnitine palmityl-transférase, ce qui constitue une entité nouvelle dans ces myopathies lipidiques. La diminution de la carnitine musculaire observée dans le cas 5 est trop peu importante pour permettre une conclusion similaire.

c) Une diminution isolée d'activité dans la fraction C2 existe dans les observations 4 et 8. Dans les 2 cas le déficit est modéré (40 % et 66 % respectivement des activités témoins) et s'accompagne d'une augmentation discrète dans le cas 4, modérée dans le cas 5 de l'activité dans la fraction S2. Nous pensons que ces observations correspondent à des déficits isolés en carnitine palmityl-transférase I.

Par ailleurs, dans le cas 3, (seul cas où la biopsie musculaire a été répétée) après 10 mois de traitement par carnitine orale, et bien que l'efficacité de ce traitement soit difficile à mettre en évidence cliniquement, on observe dans le muscle examiné une augmentation considérable de l'activité CPT dans toutes les fractions (Tableau III).

TABLEAU III

CARNITINE SÉRIQUE ET MUSCULAIRE
ET ACTIVITÉS CARNITINE PALMITYLTRANSFERASES MUSCULAIRES
AVANT ET APRÈS TRAITEMENT ORAL PAR CARNITINE PENDANT 10 MOIS

	SÉRUM nmole/ml	MUSCLE		ACTIVITÉS		MUSCULAIRES S2
		F. libre	F. membranaire liée	C1	C2	
TEMOINS	46 ± 6,9 (N=6)	2,78 ± 0,7	0,29 ± 0,09 (N = 13)	1,12 ± 0,8	1,17 ± 0,32 (N = 7)	0,67 ± 0,03
AVANT CARNITINE	48	2,06	0,13	0,465	0,465 ↓	0,465 ↓
APRÈS CARNITINE	40	2,50	non dosé	2,00 ↑	2,10 ↑	1,90 ↑

Enfin les activités PCT sont normales dans les 2 cas "adultes" de myocardiopathie primitive non obstructive sans anomalie de la biopsie musculaire. Elles sont légèrement augmentées chez l'enfant de 13 mois (au moins en ce qui concerne les fractions C1 et S2, la diminution observée dans la fraction C2 apparaissant à la limite de la significativité).

- CHAPITRE IV -

LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE SQUELETTIQUE ET CARDIAQUE

L'individualisation récente des myopathies et myocardiopathies avec surcharge lipidique repose sur l'étude histochimique et ultra-structurale des fibres musculaires dont nous rappellerons tout d'abord les caractéristiques normales.

I - CARACTERISTIQUES HISTOCHIMIQUES ET ULTRA-STRUCTURALES DES FIBRES MUSCULAIRES STRIEES NORMALES.

A- Rappel histologique :

L'unité morphologique du tissu musculaire est la fibre musculaire, cellule très allongée à disposition fasciculée et multinuclée, chacune des fibres peut-être considérée comme la plus petite unité contractile. La fibre comporte :

- Une membrane : le sarcolemme.
- Du protoplasme : le sarcoplasme qui comprend tous les organites intra-cellulaires habituels (mitochondries, granules lipidiques, réticulum endoplasmique, etc...).
- De très nombreux noyaux allongés dans le sens de la fibre et normalement disposés à la périphérie sous le sarcolemme.
- Des myofibrilles.

Les myofibrilles occupent la plus grande partie de la fibre, disposées longitudinalement en faisceaux parallèles et sont responsables de la striation transversale visible déjà sur les coupes longitudinales examinées en coloration habituelle, plus nette encore en contraste de phase. Elles présentent en effet une alternance régulière de bandes sombres (disque A : anisotrope) et de bandes claires (disque I : isotrope); chaque bande I est divisée en deux par une strie dense Z, qui marque la limite entre 2 unités structurales (appelées sarcomères). Chaque bande A comprend une zone médiane plus claire (H) que les parties latérales. La bande H comporte elle-même en son milieu une strie plus dense M (figure 6).

L'observation au microscope électronique a permis, nous le verrons plus loin, d'expliquer cet aspect histologique.

B- Etude histo-enzymologique du muscle strié : (112, 305) :

1) Classification :

a) Evolution des idées :

Dès 1874, RANVIER (264) avait noté la structure hétérogène du muscle squelettique.

CONSTITUTION DES MYOFIBRILLES
(REPRESENTATION SCHEMATIQUE)

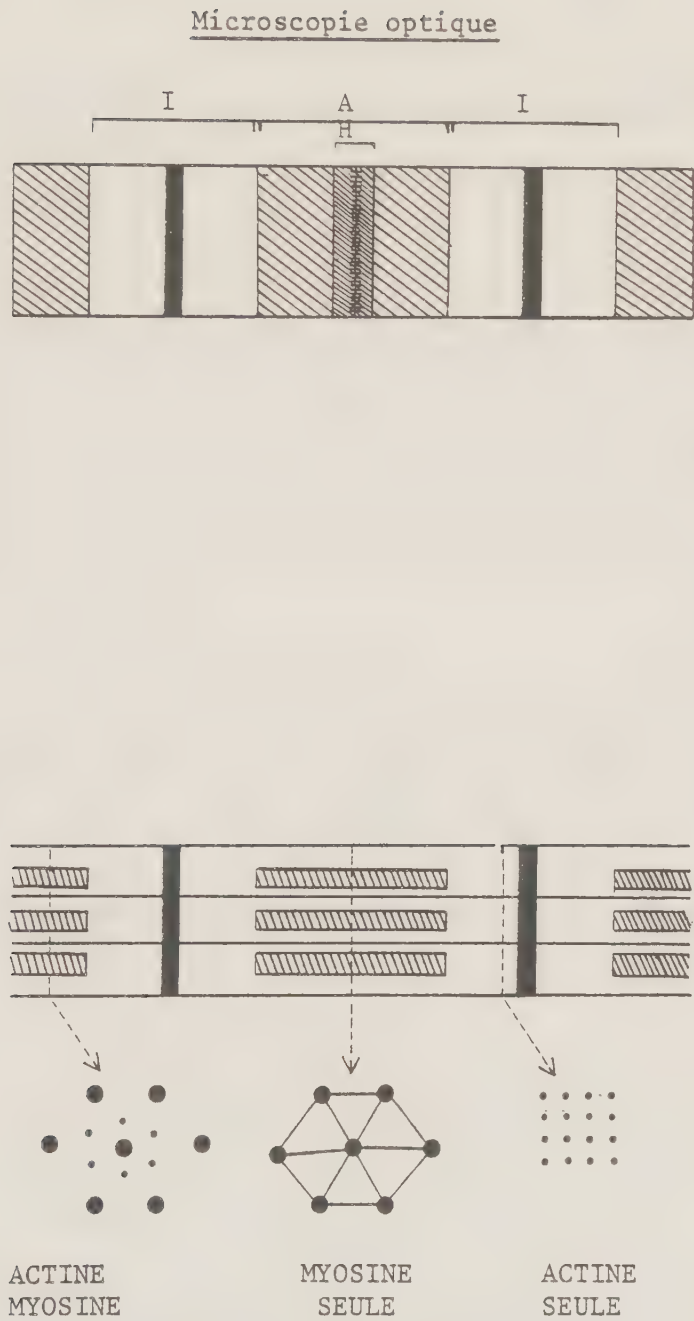


FIGURE 6

L'introduction des techniques histochimiques devait confirmer ces observations et amener plusieurs classifications. Il est apparu très vite que les fibres d'un même muscle présentaient des degrés très divers d'activité enzymatique. Ce fut démontré d'abord pour la succino-déhydrogénase par PADYKULA (241) puis pour l'adénosine triphosphatase ou ATP-ase myofibrillaire (PADYKULA et HERMAN (242)), la phosphorylase (DUBOWITZ et PEARSE (94)), la NAD-diaphorase et l' α glycéro phosphate déhydrogénase liée à la ménadione.

WK ENGEL (103) en utilisant la réaction ATP-ase myofibrillaire distingue chez l'homme 2 types I et II (le type I étant dans les conditions de mise en évidence de l'activité enzymatique (pH 9,4) de teneur plus faible que le type II).

BROOKE et KAISER (49) en 1970, utilisant l'inhibition de la réaction ATP ase myofibrillaire par une pré-incubation en milieu acide, distinguent 2 sous-groupes A et B dans le groupe II :

- Les fibres II_A négativées par une pré-incubation à pH $\leq 4,90$.
- Les fibres II_B négativées par une pré-incubation à pH $\leq 4,30$.

Cette étude de l'ATPase myofibrillaire apporte actuellement la plupart des informations nécessaires à l'étude histochimique du muscle strié en clinique humaine. Récemment, il a été suggéré sur des différences de coloration par les enzymes oxydatifs et la taille des gouttelettes lipidiques la présence d'au moins 2 populations de fibres de type I dans le muscle normal (ASKANAS et ENGEL - 1975 (10) - KARPATI et COLL (189) ; et Mac KERAN (1979) (212) dans un cas de myopathie avec surcharge lipidique et déficit enzymatique en carnitine palmityl-transférase précédemment décrit (72) a pu mettre en évidence 3 sous-groupes de fibres de type I dans le muscle pathologique.

b) Les fibres de type I :

Elles sont donc riches en enzymes oxydatifs et pauvres en phosphorylase. La corrélation entre les propriétés histochimiques et physiologiques est difficile à établir (105), cependant il semble bien que les fibres de type I riches en mitochondries utiliseraient préférentiellement les voies métaboliques oxydatives (cycle de Krebs) et donc utilisent les lipides comme aliments énergétiques.

Ces fibres sont à contraction plus lente que les fibres de type I et résistantes à la fatigue (BURKE (57)).

c) Les fibres de type II :

Elles sont riches en phosphorylase. Les fibres du sous-groupe A ont une activité oxydative importante, alors que les fibres du sous-groupe B en sont pauvres. Les fibres II_A disposent donc des 2 voies métaboliques (métabolisme oxydatif et glycolyse anaérobie) les II_B ont un métabolisme orienté vers la glycolyse. Les fibres II_A sont à contraction rapide et résistante à la fatigue, les fibres II_B sont à contraction rapide et vite fatigables.

2) La répartition des différents types de fibres musculaires dans le muscle squelettique et le myocarde humains :

Dans le muscle squelettique humain normal, les 2 types de fibres (I et II) sont assez nettement individualisés. La valeur du rapport I/II est variable selon le muscle biopsié (et semble-t-il selon le sexe) et de l'ordre de 0,5 à 0,6.

Dans le myocarde, ce rapport augmente, les fibres myocardiques étant essentiellement de type I.

C- Etude ultra-structurale du muscle strié : (111) :

- La microscopie électronique a mis en évidence la structure filamenteuse des myofibrilles et a permis d'expliquer la striation observée en microscopie optique (figure 1). En effet, les myofibrilles apparaissent constituées par des filaments protéiques de 2 types :

- . Des filaments épais (150 à 170 Å) correspondant à la myosine et disposés sur une coupe transversale de façon hexagonale.
- . Des filaments fins (50 à 70 Å) correspondant à l'actine et occupant sur une coupe transversale le centre de tous les triangles formés par les filaments de myosine.

Aux filaments de myosine correspondent les disques A, aux filaments d'actine les disques I. La zone claire H correspond à l'interruption des filaments d'actine interposés entre les filaments de myosine. Au niveau de la strie Z, se situe la terminaison des filaments fins de chaque sarcomère, qui s'interpénètrent sur une distance de 400 à 600 Å, épaisseur de la strie Z.

- La microscopie électronique permet également d'étudier les autres éléments de la fibre musculaire, notamment la densité en mitochondries en goutelettes lipidiques et en surface sarcotubulaire (181) et également la forme des mitochondries, l'aspect de leur crête et la présence d'inclusions anormales.

Cependant et contrairement à ce qui a été décrit pour certains muscles animaux, il n'est pas possible de différencier ultra-structuralement avec certitude les différents types de fibres définis histochimiquement (181, 112). Cependant les fibres de type I paraissent assez nettement plus riches en mitochondries (288).

D- Aspects histochimiques et ultra-structuraux des lipides intracellulaires :

1) Aspects histochimiques :

La présence de lipides sous forme de gouttelettes dans le muscle strié normal est connue depuis fort longtemps (BULLARD, 1912 (54)). Elles sont bien mises en évidence par les techniques histochimiques utilisant le Noir Soudan et le Mac-Manus Périodic acid-Schiff (20) et apparaissent sur 90 % des coupes congelées. (153)). Mais elles ne se retrouvent que sur les coupes congelées, ce qui explique qu'elles n'aient été mentionnées que tardivement et rarement en pathologie humaine. D'autre part, elles ne sont pas mises en évidence par les techniques conventionnelles, et cette insuffisance est bien mise en évidence par danc nos observations. Cependant lorsqu'elles sont très importantes, elles apparaissent sous forme de vacuoles claires.

Elles sont constituées de triglycérides (HARRIMAN et REED (153) et sont situées entre les myofibrilles, au contact des mitochondries et des bandes I. De nombreux travaux ont mis l'accent sur la grande variabilité d'incidence des gouttelettes lipidiques dans le muscle strié (20) mais il manque encore actuellement des critères précis de normalité. HARRIMAN et REED (153) dans leur étude remarquable de 139 biopsies musculaires, la plupart chez des patients atteints de maladies neuromusculaires variées et comportant une série de témoins (non satisfaisants cependant) ne purent donner de critères de la déposition lipidique normale.

2) Aspects ultra-structuraux :

Les aspects ultra-structuraux des gouttelettes lipidiques intracellulaires furent précisés en 1967 par PRINEAS et NG (261) ; elles se présentent sous forme de vésicules sphériques ou ovoïdes contenant une substance homogène présentant une osmophilie variable.

Leur diamètre varie de 0,2 à 5 microns (153). Elles apparaissent bordées par une membrane de matériel osmiophile lorsqu'elles sont petites. Mais les gouttelettes de grande dimension ne comportent pas de membrane limitante. Elles sont situées sous le sarcolemme ou entre les myofibrilles et alors le plus souvent au niveau des bandes I. Elles sont souvent intimement au contact des mitochondries (261, 153).

Elles sont enfin plus nombreuses dans les fibres riches en mitochondries (261) c'est à dire en principe dans les fibres de type I (288). Elles sont rares et beaucoup de fibres musculaires n'en comportent pas sur les tranches de section examinées. Leur importance a pu être précisée par JERUSALEM, ENGEL et PETERSON en 1975 (181). Ces auteurs dans une étude morphométrique de 10 sujets normaux (4 enfants et 6 adultes) ne retrouvent des gouttelettes lipidiques que dans 1/3 des fibres examinées et estiment qu'elles occupent en moyenne entre 0,06 et 0,16 % du volume total des fibres examinées.

II - LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.

Les observations de surcharge lipidiques du muscle squelettique en pathologie humaine se sont multipliées depuis la description initiale d'ENGEL et ANGELINI (99); avant de les envisager séparément, nous tenterons un essai de classification car il s'agit d'un groupe assez hétérogène sur le plan clinique et vraisemblablement biochimique.

A - Essai de classification :

- En 1966, grâce aux travaux de D'AGOSTINO et CHIGA (82) chez le lapin et l'observation d'ENGEL (98) chez l'homme, fut mise en évidence lors des myopathies induites par les cortico-stéroïdes une surcharge lipidique des fibres musculaires.

- Ce n'est qu'en 1969, date à laquelle BRADLEY, HUDGSON, GARDNER-MEDWIN et WALTON (38) rapportèrent la première observation de myopathie d'apparence primitive avec surcharge lipidique des fibres musculaires de type I, que fut envisagée la possibilité d'un déficit primaire du métabolisme lipidique dans la genèse de certaines myopathies.

En 1973, ENGEL et ANGELINI (100) décriront le premier cas de myopathie lipidique associé à un déficit musculaire en carnitine. Dans ce type de myopathie, l'anomalie essentielle est représentée par l'accumulation anormale de gouttelettes lipidiques, accumulation plus marquée dans les fibres musculaires de type I, d'où le terme de "type I lipid storage myopathy" donné par les auteurs à cette affection (101).

Il existe assez souvent des anomalies mitochondriales, mais celles-ci restent mineures. Le nombre de cas rapportés augmente rapidement ce qui laisse à penser que cette pathologie n'est sûrement pas exceptionnelle. Il a été possible d'isoler au sein de ces myopathies 4 types différents d'anomalie du métabolisme lipidique ; ce sont :

- Les déficits musculaires en carnitine.
- Les déficits systémiques en carnitine.
- Les déficits en enzyme palmityl (ou acyl) carnitine transférase.
- Les déficits en enzyme pyruvate décarboxylase.

Il faut noter à ce propos que dans le seul cas décrit à ce jour de déficit en un autre enzyme du métabolisme mitochondrial des acides gras, la carnitine acétyl-transférase, il n'est pas mentionné de surcharges lipidiques du muscle squelettique (87).

A côté de ces 4 types d'anomalies du métabolisme lipidique de la fibre musculaire, ont été rapportés 2 cas de myopathie lipidique sans déficit en carnitine, ni en carnitine palmityl-transférase, dont le substratum biochimique reste à définir. Enfin, un certain nombre d'observations de myopathie lipidique typique ne comporte pas d'exploration du métabolisme lipidique.

- Les myopathies dites "mitochondriales" constituent un groupe plus disparate. Elles sont caractérisées morphologiquement par l'existence de mitochondries anormalement grandes (parfois géantes) ou abondantes, de forme anormales le plus souvent et contenant des cristaux et des inclusions anormales.

Elles s'accompagnent souvent d'une surcharge lipidique de la fibre musculaire. Dans ces myopathies, le trouble du métabolisme mitochondrial est vraisemblablement plus complexe et n'affecte pas que le transfert intra-mitochondrial des acides gras et leur utilisation par la mitochondrie.

Cependant un certain nombre de ces observations ont été rapportées avant l'observation princeps d'ENGEL et ANGELINI (100) si bien que la recherche d'anomalies biochimiques et enzymatiques et l'étude du métabolisme de la carnitine n'avaient pas été effectuées. Il pourrait bien y avoir dans quelques cas une altération du métabolisme de la carnitine.

- Il existe enfin comme nous l'avons vu plus haut un certain nombre de surcharges lipidiques musculaires manifestement secondaires, ou encore induites. Ce sont essentiellement les myopathies cortisoniques et les myopathies alcooliques.

B - Les myopathies lipidiques :

Elles se définissent donc par leur caractère histologique : la présence d'un excès de gouttelettes lipidiques situées en rangées entre les myofibrilles ou en amas sous le sarcolemme, le plus souvent au contact des mitochondries, et pouvant lorsqu'elles sont volumineuses, rompre l'arrangement régulier des myofibrilles. Le terme de "type I lipid storage myopathy" proposé par ENGEL, ANGELINI et NELSON (101) pour les désigner rend fort bien compte de la localisation exclusive ou très prédominante de la surcharge aux fibres de type I.

1) Les déficits en carnitine :

Deux formes peuvent être isolées au sein de ces déficits en carnitine :

- les déficits purement musculaires.
- les déficits généralisés ou systémiques caractérisés par des taux sériques, musculaires et hépatiques bas.

Cette distinction purement biologique n'est pas totalement satisfaisante parce qu'elle recouvre des tableaux cliniques et évolutifs quelquefois assez différents, et parce qu'il semble exister des formes intermédiaires (87, 62). Enfin elle impose dans tous les cas une détermination des taux sériques et surtout hépatiques de carnitine, ce qui est loin d'avoir été le cas dans toutes les observations rapportées dans la littérature.

a) Les déficits musculaires en carnitine :

Nous en avons retrouvé 12 cas dans la littérature, dont quelques données sont résumées dans les tableaux I, II.

- L'atteinte se fait sans prédominance de sexe.
- L'âge de début est variable, de la naissance à 48 ans ; il est en moyenne de l'ordre de 15 ans.
- Il existe une notion d'atteinte infra-clinique chez un des parents dans 3 cas.
- Cliniquement et dans tous les cas, le tableau commence par une faiblesse musculaire s'aggravant soit progressivement, soit plus rarement (3 cas sur 12) par accoups et s'accompagnant secondairement d'une amyotrophie (retrouvée dans 2/3 des cas).

Le degré de l'atteinte musculaire est variable, mais peut être considéré comme très sévère (impossibilité de se mouvoir sans aide, état grabataire, insuffisance respiratoire ou évolution fatale, dans la moitié des cas. La topographie de l'atteinte musculaire est assez univoque : il s'agit d'une myopathie atteignant les ceintures et les muscles proximaux (avec cependant moindre fréquence de l'atteinte des membres supérieurs) plus rarement les muscles du cou ou du dos, occasionnant une lordose.

Cas n°	AUTEUR	DATE DU REPORT	REFERENCE DES PUBLICATIONS	Sexe	AGE DE DEBUT	FAIBLESSE MUSCULAIRE	Amyotrophie	ATTEINTE CARDIAQUE
1	BRADLEY	1969	38 39 40	F	23 ans	+	0	0
2	ENGEL	1973	100 99	F	18 ans	+	0	0
3	MARKESBERY	1974	217	F	38 ans	+	+	0
4	VAN DYKE	1975	310 311	H	8 mois	+	+	+
5	SMYTH	1975	297 170	H	5 ans 1/2	+	+	0
6	ANGELINI	1975	6 - 7	F	7 ans	+	+	0
7	ISAACS	1976	178	H	18 ans	+	+	0
8	WHITAKER	1977	321 323	F	48 ans	+	0	0
9	HART	1978	157	H	naissance	+	0	+
10	DI DONATO	1978	85 89	F	naissance	+	+	0
11	DI DONATO	1979	88 89	H	adolescence	+	+	0
12	ESIRI	1979	107	H	6 semaines	+	+	0

DEFICITS MUSCULAIRES EN CARNITINE. DONNEES GENERALES ET CLINIQUES.

TABLEAU V

Cas n°	CARNITINE SERIQUE *	CARNITINE MUSCULAIRE*	ACTIVITE CPT MUSCULAIRE	SURCHARGE LIPIDIQUE		
				Fibres I	II	I + II
1	47 %	3 %	- **	+		
2	-	16 %	normale			+
3	normale	12 %	-	non différenciées		+
4	normale	10 %	-			+
5	-	19 %	-	+		
6	normale	5 %	-			+
7	84 %	6 %	-	+		
8	normale	64 %	normale			+
9	-	20 %	-			+
10	45 %	34 %	-			+
11	normale	2 %	augmentée	non différenciées		+
12	-	39 %	-	+		

DEFICITS MUSCULAIRES EN CARNITINE. DONNEES BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES

* Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs témoins.

** Le symbole - signifie non dosé ou non déterminé.

Les signes cliniques associés comprennent une hépatomégalie dans 3 cas, un amaigrissement dans 3 cas, des douleurs musculaires dans un cas, une surdité sur les aigus dans un cas, et une cataracte dans un cas. On retrouve aussi dans le cas né 9 rapporté par HART et coll (157) un épisode d'obnubilation qui est inhabituel dans les déficits purement musculaires en carnitine, mais habituel dans les formes généralisées. En l'absence d'ailleurs de renseignements sur les taux sériques et les concentrations hépatiques en carnitine dans ce cas, on ne peut affirmer qu'il ne s'agisse pas d'une forme systémique.

Au point de vue biologique, on retrouve fréquemment (3/4 des cas) une augmentation des enzymes sériques d'origine musculaire.

L'électromyogramme a été pratiqué dans 11 cas et est positif dans tous les cas : 7 réponses de type atteinte myopathique, 2 de type neurogène.

L'examen des biopsies musculaires montre une surcharge lipidique des fibres I exclusive dans 1/3 des cas, et associée à une surcharge des fibres de type II mais toujours très prédominante dans la moitié des cas. Dans 2 cas, l'identification histochimique des types de fibres n'a pas été réalisée. Il faut noter que l'intensité de cette surcharge lipidique est variable en fonction du muscle biopsié (142, 147) et en fonction du moment de la biopsie et ceci en l'absence de tout traitement. Des anomalies mitochondriales très discrètes (augmentation modérée de volume ou de nombre, crêtes parfois en paquets ou fragmentées, granules denses nombreux) sont signalées dans 6 cas. Elles sont modérées dans 2 cas. A noter que dans le cas IO (85) existe une accumulation de glycogène ce qui suggère une "maladie mitochondriale" plus complexe qu'un simple déficit en carnitine.

L'atteinte hépatique histologique est notée dans 2 cas. Dans le cas 8 (321) il existe une surcharge lipidique discrète, et surtout des anomalies mitochondriales (mais la patiente était une éthylique chronique). Dans le cas 11 (DI DONATO et COOL (88) l'atteinte hépatique histologique est signalée mais non décrite. Par contre il existe également un déficit hépatique en carnitine (concentrations de l'ordre de 50 % des valeurs témoins) alors que les activités carnitine palmityltransférase sont au contraire augmentées. Il s'agit très certainement d'une forme intermédiaire entre la forme musculaire et la forme systémique.

La présence de vacuoles lipidiques dans les leucocytes est signalée dans 3 cas et dans les cellules de Schwann dans un cas.

L'atteinte cardiaque est signalée 2 fois : cas né 4 (310) et cas né 9 (157). Deux remarques préliminaires :

- Il existe une notion familiale dans les 2 cas : dans le cas rapporté par VAN DYKE et COLL (310) il existe un déficit musculaire en carnitine chez le père et la mère mais sans traduction clinique ni anomalie histologique. A noter qu'un oncle paternel présentait une séméiologie évocatrice d'un déficit en carnitine palmityl-transférase. Dans le cas rapporté par HART et COLL (157) seule la mère présentait un déficit musculaire en carnitine, là encore sans traduction clinique, ni surcharge lipidique du muscle squelettique. Une notion familiale n'est retrouvée que dans un cas sans atteinte cardiaque (88) et encore s'agit-il d'une forme intermédiaire entre déficit musculaire et systémique.

- Les taux musculaires squelettiques de carnitine ne sont pas parmi les plus bas rencontrés.

Les aspects cliniques sont bien différents dans les 2 observations :

- Dans la première (cas n° 4) on ne note qu'une cardiomégalie discrète sur le cliché thoracique avec sur l'ECG présente d'un BBD et dilatation biventriculaire échographique, ceci sans aucune traduction clinique.

- Au contraire l'atteinte cardiaque est sévère dans la deuxième avec apparition d'un tableau de défaillance cardiaque globale à 23 mois et évolution d'un seul tenant vers le décès 7 mois plus tard. L'examen du myocarde montre la présence de larges aggrégats de mitochondries désorganisant parfois l'architecture myofibrillaire, mais sans aucun aspect de surcharge lipidique.

Les taux musculaires de carnitine varient de 3 % à 64 % et sont en moyenne de l'ordre de 19 % des valeurs témoins. Les taux sériques n'ont été mesurés que dans 8 cas et étaient normaux dans 6. Dans le cas 1, le taux sérique est bas (47 % des valeurs témoins) ce qui est inhabituel dans une forme musculaire pure. Cependant, en l'absence de détermination des taux hépatiques de carnitine et jusqu'à preuve du contraire, l'aspect clinique est plus en faveur d'un déficit purement musculaire. Le cas n° 11 correspond quant à lui et nous l'avons déjà signalé à une forme intermédiaire.

L'évolution et le traitement ne sont connus que dans 10 cas. Dans un seul cas (n° 12 - 107) aucun essai de traitement n'eut lieu en raison du décès subit de l'enfant au cours du sommeil quelques jours après son admission. Il avait alors 13 mois. Aucune atteinte cardiaque ne fut trouvée à l'autopsie et la mort fut attribuée à un arrêt respiratoire (le nourrisson présentait en effet des signes de détresse respiratoire modérée depuis le début de l'hospitalisation, à relier à la surcharge lipidique notée dans les muscles intercostaux et du diaphragme).

Dans les autres cas, les traitements ont été variés et ont comporté le plus souvent soit la prednisone, soit la carnitine, associées ou non en un régime riche en triglycérides à chaîne moyenne. La prednisone a été prescrite isolément dans 5 cas : (cas n° 1, 2, 4, 7, 8) : elle s'est révélée inefficace dans un cas (n° 1), très peu efficace dans un cas (n° 7), a permis une stabilisation dans un cas (n° 2) et une amélioration très nette dans les deux autres cas (n° 4 et n° 8). L'adjonction de propranolol a permis curieusement dans le cas n° 7 une amélioration spectaculaire.

La carnitine fut prescrite 4 fois (cas n° 5, n° 6, n° 9 et n° 10), 3 fois sous forme DL, une fois sous forme L, associée à un régime riche en triglycérides à chaîne moyenne dans les 2 premiers cas. Il y eut une amélioration dans 3 cas, et un échec avec évolution fatale dans un tableau de défaillance cardiaque globale dans le cas n° 9. A noter que les doses durent être augmentées à 6 g par jour dans le cas n° 6 pour être efficaces.

Enfin ont été essayés sans succès l'éthinyl-oestradiol associé à l'éthisterone (cas n° 1) et les vitamines du groupe B (cas n° 5). Un traitement vitaminique indéterminé avait cependant amené une amélioration dans le cas n° 6.

En conclusion dans la plupart de ces formes musculaires de déficit en carnitine, prednisone et carnitine paraissent efficaces de même semble-t-il que le propranolol (mais nous ne disposons que d'une seule observation). Cependant une amélioration spontanée avec disparition de pratiquement tous les symptômes est survenue spontanément dans le cas n° 1, avec un recul de plus de 8 ans, et ce résultat doit rendre prudent dans l'interprétation de l'efficacité des thérapeutiques.

Enfin, le pronostic de ce type de myopathie reste difficile à ébaucher puisqu'il s'agit d'une maladie d'individualisation récente et que le recul dont nous disposons dans l'étude de l'évolution de ces malades est en moyenne de 3 ans et au maximum de 8 ans.

Cependant, on peut dire que l'évolution est favorable dans 7 cas, reste préoccupante dans 1 cas, et a été fatale dans 2 cas.

b) Les déficits systémiques en carnitine :

La revue de la littérature nous a permis de retrouver 15 cas de ces déficits systémiques ou généralisés en carnitine. Quelques données sont résumées dans les tableaux VI et VII.

- L'atteinte intéresse là aussi les deux sexes, mais avec une légère prédominance de l'incidence féminine (9 patients de sexe féminin, 6 de sexe masculin).

- L'âge d'apparition des premiers symptômes est comme dans les formes musculaires extrêmement variable, de la naissance à 36 ans, mais en moyenne plus jeune, de l'ordre de 11 ans et demi.

- Une notion familiale n'est retrouvée que dans deux cas (n° 4 et 12).

- Le mode de début se fait le plus fréquemment (60 % des cas) par des épisodes répétitifs et spontanément régressifs parfois d'adynamie associée à des nausées et des vomissements, compliqués assez souvent de troubles de conscience parfois majeurs et de crises convulsives. Ces troubles sont à relier à une dysfonction hépatique sévère, avec hypoglycémie majeure et hyperammoniémie réalisant donc un tableau très voisin du syndrome de Reye (267).

Après une phase dite prémyopathique (78) s'installe une faiblesse musculaire progressive avec amyotrophie secondaire qui peut constituer un mode de début (40 %) des cas. La topographie de l'atteinte musculaire est assez semblable à celle observée dans les déficits musculaires en carnitine, prédominant aux ceintures et sur les muscles proximaux, mais paraît plus diffuse.

L'amyotrophie est quasi constante. L'importance de la faiblesse musculaire occasionna une insuffisance respiratoire sévère dans deux cas. L'hépatomégalie est également fréquente (60 % des cas). On note par ailleurs l'apparition d'une insuffisance rénale dans deux cas au cours de l'évolution ; enfin, l'atteinte cardiaque est présente dans près de la moitié des cas (7 cas sur 15) mais traduite cliniquement que dans 4 cas, et responsable du décès dans 2 cas. Nous rediscuterons ce point un peu plus loin.

Le rôle de la grossesse est à discuter : dans deux cas (n° 9 et n° 14) la maladie débute immédiatement après l'accouchement (premier accouchement dans le cas 9, troisième dans le cas 14). Le rôle aggravant net de la grossesse est évident dans les cas 3 et 6, mais ne peut être retenu dans le cas 15.

On retrouve constamment du point de vue biologique une augmentation des enzymes sériques, d'origine musculaire et hépatique (SGOT, SGPT, CPK, LDH, aldolase).

L'électromyogramme a été pratiqué dans 12 cas et est pathologique dans 11 cas, révélant une atteinte de type myopathique.

Les biopsies musculaires montrent une surcharge lipidique exclusive des fibres de type I dans plus de la moitié des cas (8 cas sur 15). Dans les autres cas, l'atteinte intéresse les deux types de fibres mais reste très prédominante dans les fibres de type I.

TABLEAU VI

DEFICITS SYSTEMIQUES EN CARNITINE

DONNEES GENERALES ET CLINIQUES

Cas n°	AUTEUR	DATE DU REPORT	REFERENCES DES PUBLICATIONS	SEXE	AGE DE DEBUT	FAIBLESSE MUSCULAIRE	AMYO- TROPHIE	ATTEINTE CARDIAQUE
1	KARPATI	1974	187 188	M	10 ans	+	+	0
2	CORNELIO	1975	77 78	F	14 ans	+	+	+
3	CORNELIO	1977	78	F	16 ans	+	+	+
4	"	"	"	M	3 ans 1/2	+	+	+
5	BANK	1976	16	M	naissance	+	+	0
6	BOUDIN	1976	35	F	7 ans	+	+	+
7	ENGEL	1977	102	M	22 mois	+	+	+
8	SCARLATO	1977	277	M	34 ans	+	+	0
9	ANGELINI	1978	8	F	16 ans	+	-	0
10	SCARLATO	1978	278	F	3 ans	+	+	0
11	WARE	1978	314	M	12 ans	+	-	+
12	MORAND	1979	230	F	20 mois	+	+	+
13	GLASGOW	1980	134	F	11 mois	+	-	0
14	DIDONATO	1980	89	F	36 ans	+	+	0
15	CARROL	1980	62	F	17 ans	+	+	0

TABLEAU VII

DEFICITS SYSTEMIQUES EN CARNITINE

DONNEES CLINIQUES (SUITE) BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

Cas n°	HEPATO- MEGALIE	EPISODES D'ENCEPHA- LOPATHIE	C A R N I T I N E *			ACTIVITE CPT MUSCULAIRE	SURCHARGE LIPIDIQUE		
			SERIQUE	MUSCULAIRE	HEPATIQUE		Fib. I	II	I+II
1	+	+	15 %	4 %	11 %	- **	+		
2	+	+	26 %	9 %	61 %	-	+		
3	0	+	-	25 %		-	+		
4	+	+	43 %	24 %	55 %	-	+		
5	?	0	0,1 %	2 %	-	normale	non diffé-	+	
							renciées		
6	+	+	-	4 %	15 %	augmentée			-
7	+	+	-	6 %	-	-			+
8	0	0	34 %	36 %	-	normale			+
9	0	0	47 %	9 %	-	-	non diffé-	+	
							renciées		
10	+	+	27 %	19 %	-	-	+		
11	+	+	88 %	67 %	20 %	-			-
12	+	+	20 %	10 %	-	-	+		
13	+	+	7 %	23 %	15 %	-	+		
14	?	0	76 %	7 %	25 %	-	+		
15	0	0	58 %	14 %	-	-			+

* Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs témoins.

** Le symbole - signifie non dosé ou non déterminé.

Das anomalies mitochondriales sont signalées dans 9 cas. Elles ne sont importantes que dans les cas 1 et 10, donnant en microscopie optique avec le tri-chrome de Gomori un aspect de fibres rayées de rouge (ragged-red fibers). Dans ces 2 cas, il existe une augmentation du glycogène musculaire ce qui suggère là encore une maladie mitochondriale complexe intéressant et le métabolisme des acides gras et celui des hydrates de carbone.

L'atteinte hépatique histologique est présente dans 5 des 8 cas étudiés soit par biopsie, soit par prélèvement autopsique. Il s'agit d'une surcharge graisseuse des hépatocytes, qui s'associe toujours à un déficit en carnitine hépatique. Mais dans 2 cas de déficits, n'existaient pas d'anomalies histologiques. Une vacuolisation lipidique des leucocytes n'est retrouvée que dans 2 cas sur les 4 où cette recherche a été effectuée.

Le rein est également l'objet d'une surcharge lipidique au niveau des cellules tubulaires dans les 4 cas étudiés. Cependant les taux tissulaires de carnitine mesurés dans 2 cas étaient normaux. Donc, au niveau du rein, la surcharge lipidique ne semble pas la conséquence du déficit en carnitine.

La surcharge lipidique a été observée dans un cas dans le cerveau et le myomètre, et dans un cas dans les cellules épithéliales vasculaires et les fibroblastes. Par contre, aucune surcharge n'a été rencontrée dans les cerveaux examinés.

L'atteinte cardiaque a donc été retrouvée 7 fois : dans 4 cas elle avait une traduction clinique et dans 3 cas une traduction uniquement histologique. Le type de l'atteinte cardiaque clinique est variable, mais malheureusement souvent difficile à préciser car les observations rapportées sont fréquemment incomplètes :

- Cas n° 2 : épisode brutal de douleurs précordiales aiguës (malade âgée de 19 ans) accompagné de crampes musculaires diffuses, suivi de l'installation rapide d'un coma rapidement aggravé. A l'ECG signes d'hypoxie du myocarde. Mort en quelques heures. A l'autopsie, surcharge lipidique importante du coeur. Taux de carnitine myocardique égaux à 33 % des valeurs témoins. La mort a été attribuée par les auteurs à une insuffisance cardio-circulatoire aiguë liée à la dégénérescence graisseuse du myocarde.

- Cas n° 3 : troubles de conduction intra-ventriculaires à l'ECG, initialement sans traduction clinique, puis installation rapide d'une insuffisance respiratoire progressive et décès dans un tableau de défaillance cardiaque sévère. Absence de vérification anatomique.

- Cas n° 7 : au cours d'un épisode de troubles métaboliques sévères, avec acidose métabolique, installation d'une défaillance cardiaque et respiratoire nécessitant la pose transitoire d'un stimulateur cardiaque et l'emploi d'une ventilation assistée. Cet épisode ne fut pas suivi semble-t-il de nouvelles manifestations d'insuffisance cardiaque. Décès 3 ans et demi plus tard dans un tableau de défaillance respiratoire. Pas d'autopsie.

- Cas n° 12 : tableau de myocardiopathie non obstructive à forme dilatée, avec défaillance cardiaque sévère et globale apparue à l'âge de 5 ans (alors qu'une cardiomégalie asymptomatique était déjà notée depuis l'âge de 3 ans). Amélioration transitoire et incomplète sous traitement digitalo-diurétique, et remarquable et stable sous carnitine seule. Absence de biopsie myocardique.

Dans les cas 4, 6 et 11, la reconnaissance de l'atteinte cardiaque fut une découverte d'autopsie, avec mise en évidence par l'examen histologique d'une surcharge lipidique importante. Les taux myocardiques de carnitine étaient respectivement à 38 % et 15 % dans les cas 4 et 11.

A noter l'absence d'atteinte histologique myocardique chez un seul des malades décédés (cas n° 10) et vérifié.

Les taux sériques de carnitine varient dans ces formes généralisées de 0,1 à 88 % des valeurs témoins (en moyenne, ils sont de l'ordre de 36 % des valeurs normales). Les taux musculaires vont de 2 % à 67 % des valeurs normales (moyenne : 17 %). Les taux hépatiques n'ont été mesurés que 7 fois. Ils varient entre 11 et 61 % des valeurs témoins, avec une moyenne de 29 %. L'ensemble de ces résultats montre combien il est difficile de classer les cas rapportés en déficits systémiques et musculaires, faute de renseignements complets, et l'imperfection de cette classification, vraisemblablement trop simpliste, puisque dans un certain nombre de déficits systémiques, les taux sériques de carnitine sont pratiquement normaux.

L'évolution et le traitement sont connus dans 12 cas. Cette évolution est beaucoup plus sévère que dans les formes musculaires puisqu'on note sept évolutions fatales (cas n° 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11), avec une durée totale d'évolution de la maladie (entre les premiers symptômes et le décès) variant entre 2 ans et 14 ans (en moyenne 7,5 années). Un seul cas (n° 4) avait fait l'objet d'un essai de traitement par DL carnitine.

La prednisone n'a été utilisée qu'une fois (cas n° 8) et a paru aggraver la sémiologie.

La DL carnitine a été essayée 6 fois, associée 3 fois à un régime riche en hydrates de carbone et en triglycérides à chaîne moyenne. On note 4 fois une amélioration (cas n° 1, 8, 9, 12), une fois un échec (cas n° 13). L'évolution n'est pas connue dans le dernier cas (n° 13). Dans le cas 9, la DL carnitine fut remplacée par la L carnitine sans que l'évolution se trouva modifiée.

En conclusion, la carnitine a eu une action favorable dans 4 cas mais un seul comportait une atteinte cardiaque, et aucune action dans 2 cas, dont l'un comportait une atteinte cardiaque et l'autre pas. Il est donc difficile de dire si cette thérapeutique aurait pu transformer le pronostic des formes fatales qui comportaient toutes sauf une une atteinte cardiaque.

2) Les déficits en carnitine palmityl-transférase :

Depuis la description initiale de S. et PM. DIMAURO en 1973 (91) 25 cas de déficits musculaires en carnitine palmityl-transférase ont été publiés. Dans ces 25 cas, sont compris 4 des 11 observations que nous rapportons dans ce travail et qui avaient déjà été publiées en 1979 (234). Nous y ajouterons les 2 observations de WK. ENGEL et coll (104) dont la description clinique, bien que les activités enzymatiques n'aient pas été recherchées, évoque tout à fait le déficit en carnitine palmityl-transférase, ce qui porte le total des cas à 34. Quelques données sur l'ensemble des observations publiées (sauf les nôtres) sont résumées dans les tableaux VIII et IX.

La prédominance masculine est nette (24 patients de sexe masculin, 10 de sexe féminin, soit 30 %). Il existe une notion de cas identiques dans la fratrie dans 10 cas de la littérature et 2 de nos observations, soit dans plus d'1/3 des cas. Cette incidence familiale est donc beaucoup plus marquée que dans les déficits en carnitine.

L'âge d'apparition des premiers symptômes est extrêmement variable, de la naissance à 57 ans. (en moyenne 15 ans).

L'analyse du mode de début et de la symptomatologie permet d'isoler 3 tableaux cliniques très différents :

- Le premier et le plus fréquent puisque rencontré dans 18 cas sur 34, soit un peu plus de la moitié des cas (cas 1 à 16, 21, 23) avec une prépondérance masculine écrasante (15 patients de sexe masculin), est fait d'épisodes de crampes musculaires douloureuses accompagnées de myoglobinurie, survenant

très souvent à l'occasion d'efforts musculaires intenses et prolongés, et favorisés surtout par le jeûne, mais aussi par l'anxiété et le froid. Cette myoglobininurie paroxystique est compliquée d'insuffisance rénale aiguë dans 5 cas. La faiblesse musculaire est fréquente au cours des accès et à l'origine d'une insuffisance respiratoire sévère dans 4 cas. En dehors de ces épisodes aigus de résolution spontanée, durant en moyenne de quelques heures à 6 jours, et dont la fréquence varie de plusieurs par semaine à 1 ou 2 par an, les patients sont asymptomatiques et l'examen clinique négatif.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypertriglycérémie dans 1/3 des cas. Les enzymes d'origine musculaires sont habituellement très élevées au cours des accès (mais normaux dans le cas 4) et à des taux normaux entre les accès ; enfin, la formation de corps cétoniques durant le jeûne est insuffisante dans 11 cas, ce qui cadre parfaitement avec l'hypothèse de Mac GARRY et FOSTER (207, 209) du rôle fondamental de la carnitine palmityl-transférase dans le contrôle de la cétogénèse hépatique.

L'activité carnitine palmityltransférase hépatique n'a été mesurée qu'une fois (cas n° 23) mais trouvée effondrée.

- Le deuxième tableau est celui présenté par les 11 observations de ce travail : il s'agit d'une myocardiopathie primitive non obstructive, révélée à un âge très variable. On ne retrouve que dans un cas un symptôme musculaire, à savoir une amyotrophie modérée des ceintures.

Dans un autre cas existe une amyotrophie et une faiblesse musculaire diffuse mais qui ne surviennent qu'en fin d'évolution de la cardiopathie et dans un contexte d'éthylisme important et ne témoignent donc pas d'une atteinte musculaire primitive.

- Le troisième tableau bien individualisé correspond aux 4 observations rapportées par HERMIER et coll (161) ; il s'agit de l'association dans 3 cas d'une hypotonie grave, d'une arriération mentale et de convulsions apparues avant l'âge de 6 mois. Le dernier cas décrit n'avait présenté que des manifestations convulsives avant son décès au cours d'une méningite purulente à l'âge de 7 mois.

Dans les 3 premiers cas, fut notée au cours de l'évolution une élévation variable dans le temps des enzymes sériques d'origine musculaire.

- Il pourrait exister un quatrième aspect clinique. BOUGNERES et coll (37) rapportent de manière malheureusement trop succincte, l'observation d'une fillette de 9 mois (cas n° 23), présentant depuis l'âge de 8 mois des accidents récurrents d'hypoglycémie et une hépatomégalie. Sa soeur aînée était décédée dans un tableau de coma hypoglycémique avec hépatomégalie à 14 mois. La biopsie hépatique met en évidence une large surcharge lipidique, et l'absence d'activité palmityl carnitine transférase dans les homogénéisats. Cette observation laisse ouverte la discussion, puisqu'il n'y a pas eu de biopsie musculaire ; s'agissait-il d'une myopathie lipidique ? il faut noter également que dans le cas n° 23, qui appartient au groupe des formes "musculaires", l'activité carnitine palmityl-transférase hépatique était extrêmement basse (17 % des valeurs témoins), sans qu'il n'y ait eu d'accidents d'hypoglycémie.

L'électromyogramme a été pratiqué 16 fois dans les formes à expression musculaire : 5 fois il existait une atteinte myogène, une fois une atteinte neurogène discrète probable. Seules 6 de nos 11 observations de myocardiopathies ont fait l'objet d'une étude électromyographique : le tracé était normal 3 fois et dans les 3 autres cas (dont celui qui présentait une amyotrophie clinique sans contexte d'éthylisme) existe des anomalies très discrètes de type atteinte neurogène.

TABLEAU VIII

DEFICITS EN CPT : DONNEES GENERALES ET CLINIQUES

Cas n°	AUTEUR	DATE DU REPORT	REFERENCES DES PUBLICATIONS	SEXE	AGE DE DEBUT	FAIBLESSE MUSCULAIRE	EPISODES DE CRAMPES	EPISODES DE MYOGLO- BINURIE
1	ENGEL WK	1970	104	F	4 ans	0	+	+
2			47	F	4 ans	0	+	+
3	DIMAURO	1973	91	M	13 ans	0	+	+
4			14 15	M	20 ans?	0	+	+
5	CUMMINGS	1976	81	M	12 ans	0	+	+
6	LAYSER	1977	197 198	M	12 ans ou -	+ *	+	+
7	HERMAN	1977	160	M	14 ans	0	+	+
8	HOSTETLER	1978	171	M	21 ans	0	+	+
9	REZA	1978	268	M	14 ans	+ *	+	+
10				M	13 ans	+ *	+	+
11				F	2 ans	+ *	+	+
12	CARROL	1978	61	M	?	+ *	+	+
13	PATTEN	1978	250	M	6 ans	+ *	+	+
14			251	M	14 ans	0	+	+
15	DI DONATO	1978	86	M	12 ans	+ *	+	+
16	BROWNELL	1978	53	M	20 ans	+ *	+	+
17	HERMIER	1979	161	M	naissance	+	0	0
18				M	5 mois	0	0	0
19				M	5 mois	+	0	0
20				F	5 à 8 mois	+	0	0
21	SCHOLTE	1979	282	M	18 ans	0	+	+
22	BOUGNERES	1980	37	F	8 mois	0	0	0
23	BERTORINI	1980	22	M	47 à 51 ans	+ *	+	+

* Faiblesse musculaire uniquement lors des épisodes de crampes musculaires.

TABLEAU IXDEFICITS EN CPT :DONNEES CLINIQUES (suites) BIOCHIMIQUES ET HISTOCHIMIQUES

Cas n°	INSUFFI- SANCE RE- NALE AIGUE	ATTEINTE CARDIAQUE	CARNITINE sérique muscul. *	ACTIVITE ACTEYL TRANSFERASE *	ACTIVITE CPT MUSCUL. *	SURCHARGE LIPIDI- QUE fib. I II I+II
1	0	0	- *** -	-	-	+
2	0	0	- -	-	-	-
3	+	0	- normale	57 %	14 %	0
4	+	0	- normale	130 %	4 %	0
5	0	0	N N	-	6 %	+
6	0	0	N N	89 %	20 %	0
7	0	?	N N	60 %	21,5 %	0
8	0	0	- -	-	46 %	+
9	0	0	- -	-	5 %	+
10	0	?	- N	-	5 %	0
11	0	0	- N	-	5 %	+
12	0	0	- -	-	10 %	0
13	0	0	- -	-	0 %	0
14	0	0	- -	-	1 %	0
15	+	0	56 % 199 %	N	9 %	0
16	+	0	- -	-	21 %	+
17	0	0	117 % 94 %	-	20 %	+
18	0	0	- 84 %	-	-	+
19	0	0	109 % 135 %	-	19 %	+
20	0	0	87 % 140 %	-	64 %	+
21	0	0	- 147 %	24 %	déficit CPT II	0
22	0	0	- -	-	-	?
23	+	0	N 194 %	286 %	11 %	+

* Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs ou activités.

** Le symbole - signifie non dosé ou non déterminé.

Enfin, dans les formes "encéphalopathiques et hypotoniques" l'EMG est normal 1 fois et montre dans les deux autres cas où cet examen a été réalisé une atteinte de type myopathique.

L'atteinte cardiaque n'est présente de façon indiscutable que dans nos 11 observations ; dans une observation de forme musculaire (cas n° 7) on note une élévation du segment ST à l'ECG et dans un autre cas (n° 10) une élévation de la fraction myocardique MB des CPK sériques, tous éléments bien insuffisants pour affirmer une atteinte cardiaque.

Les biopsies musculaires montrent un aspect assez similaire dans les formes myocardiopathiques et encéphalopathiques avec hypotonie, aspect associant la surcharge lipidique exclusive ou très prédominante des fibres de type I et une fréquente hypotrophie des fibres de type II, ainsi que des anomalies mitochondriales surtout marquées dans le 2ème groupe.

La biopsie musculaire a pu être réalisée dans 17 formes myopathiques, 7 fois au cours d'un accès myogloburique ou à l'issue d'un jeûne prolongé, 5 fois à distance d'un tel épisode, 5 sans que les circonstances soient précisées. Elle ne montre une surcharge lipidique que 6 fois (3 fois exclusivement des fibres de type I, et les 3 autres fois des 2 types de fibre, avec toujours très forte prépondérance dans le type I), 4 fois le prélèvement a été fait au cours de l'accès myogloburique, 2 fois à distance. La biopsie a été répétée 2 fois (cas n° 5 et cas n° 23) à distance de l'épisode, et s'est révélée normale alors qu'elle était positive au cours de l'accès. La surcharge lipidique n'est donc pas très fréquente dans les déficits en PCT.

L'atteinte histologique d'autres organes n'est signalée qu'une fois : dans le cas 23, surcharge par un pigment lipofuscinique du foie et présence de quelques mitochondries.

Les taux sériques de carnitine sont normaux dans tous les cas mesurés sauf 1, les taux musculaires le sont également (sauf dans 2 de nos observations). Les activités carnitine palmityl-transférases musculaires varient de l'état de "traces" à 65 % des valeurs témoins. L'interprétation des résultats énoncés dans la littérature reste cependant très difficile étant donné la non-homogénéité des méthodes et surtout des protocoles utilisés. LAYSER et COLL (197, 198) pensent qu'il existe dans leur observation un déficit en les 2 types de carnitine palmityl-transférase I et II, alors que PATTEN et COLL (250) et SCHOLTE et COLL (281) pensent qu'ils sont en présence d'un déficit uniquement en CPT II. Mais les arguments dans les 3 cas restent insuffisants.

Le déficit enzymatique a été retrouvé dans :

- les leucocytes (cas n° 6, 21, 22 et 23).
- la membrane érythrocytaire (n° 22).
- la membrane des plaquettes (n° 6).
- les fibroblastes en culture (6 et 15).

L'évolution est difficile à préciser dans les formes musculaires, cependant on peut affirmer qu'elle est bénigne (à condition bien entendu d'utiliser lors des épisodes d'insuffisance rénale aigüe et d'insuffisance respiratoire les méthodes de réanimation appropriées). La fréquence des accès a fortement diminué dans les 5 cas ~~traités~~ parrégime riche en hydrate de carbone et pauvre en graisses.

Dans nos formes myocardiopathiques l'évolution est beaucoup plus sévère, avec décès dans 3 cas, évolution préoccupante dans 1 cas, apparente stabilisation dans 3 cas et amélioration nette dans 4 cas.

Enfin, l'évolution est encore plus désolante dans la forme associant encéphalopathie convulsivante et hypotonie en raison de l'arriération mentale grave.

3) Le déficit en pyruvate décarboxylase :

Deux cas seulement de ce déficit ont été publiés (LONSDALE et coll 1969 (204, 28) et BLASS et coll (26, 27). Il s'agit de 2 garçons dont les troubles remontent respectivement à 16 mois et 2 ans. Dans les 2 cas, la présence de cas semblables dans la famille est indiscutable.

L'affection se présente sous forme d'épisodes d'ataxie cérébelleuse intermittents consécutifs à une fatigue, une agitation importante ou un épisode fébrile. Ces accès durent 12 heures à 1 semaine et sont d'intensité très variable, empêchant parfois tout déplacement. Les symptômes sont généralement plus marqués en fin de journée. Entre les épisodes ataxiques, l'examen clinique est normal. Aucune atteinte cardiaque notamment.

La biopsie musculaire n'a été réalisée que dans l'observation rapportée par BLASS (26, 27) et montre une surcharge lipidique prédominante dans les fibres de type I. Les mitochondries sont normales.

Du point de vue biologique, les taux de pyruvate sérique et urinaire sont constamment augmentés, de même que les taux d'alanine urinaire. En période ataxique sont également augmentés les taux de lactate veineux et d'alanine sérique.

Dans les 2 cas, un déficit en pyruvate décarboxylase est observé dans les fibroblastes, et retrouvé dans les leucocytes et le muscle du cas de BLASS. Le traitement par thiamine a entraîné une amélioration dans les 2 cas, alors que la Prednisone n'avait eu aucun effet dans un cas.

4) Les myopathies lipidiques sans déficit en carnitine ni en carnitine palmityl-transférase :

- GULOTTA et coll (149) en 1974 ont rapporté l'observation d'une femme de 37 ans qui présentait une myopathie progressive avec présence sur la biopsie musculaire de gouttelettes lipidiques en excès dans les fibres de type I. Les mitochondries musculaires étaient normales, ainsi que la concentration musculaire en carnitine. L'activité carnitine palmityl-transférase musculaire ne fut pas mesurée. La symptomatologie fut améliorée par les corticoïdes.

- JERUSALEM et coll (182) décrivent l'observation d'une jeune femme de 28 ans présentant une myopathie peu progressive depuis la naissance. L'EMG était de type myopathique, et la biopsie musculaire montrait une surcharge lipidique prédominant dans les fibres de type I. Les taux de carnitine sérique et musculaire et l'activité CPT étaient normales, ce qui exclut un déficit en enzyme ou en carnitine. Le mécanisme biochimique de ce type de myopathie lipidique reste à définir.

Il en est de même dans le cas rapporté en 1979 par MIRANDA et coll (223, 224, 159). Il s'agit de l'observation d'un homme présentant une ichthyose congénitale. Diarrhée itérative dans l'enfance motivant 3 hospitalisations, puis réapparition à l'âge de 37 ans, accompagnée d'une faiblesse musculaire progressive. A noter également une surdité discrète de type perception. L'examen anatomo-pathologique met en évidence une surcharge graisseuse diffuse (muscle, foie, jéjunum, peau et estomac). Absence de déficit musculaire en carnitine et en activité carnitine palmityl-transférase. Aucun effet du traitement par corticoïdes.

5) Myopathies lipidiques sans étude du métabolisme de la carnitine :

4 observations de myopathie avec surcharge lipidique du muscle squelettique, sans anomalies mitochondriales, ont été décrites mais n'ont pas fait

l'objet d'une étude précise de métabolisme de la carnitine.

JOHNSON et coll (183) rapportent l'observation d'un homme de 38 ans, atteint d'une faiblesse musculaire progressive et invalidante ayant débuté 3 ans auparavant et s'accompagnant d'une augmentation chronique des CPK. Une biopsie musculaire fut alors considérée comme normale, et une amélioration suivit l'introduction des corticoïdes. Après 2 ans de ce traitement, une nouvelle biopsie musculaire fut réalisée au cours d'une rechute motivée par une réduction du traitement corticoïde et montra un aspect typique de myopathie lipidique, sans atrophie des fibres de type II, aspect communément rencontré dans les myopathies induites par les stéroïdes. On ne peut cependant éliminer le rôle étiologique du traitement corticoïde dans ce cas de surcharge lipidique.

Plus intéressant est le cas étudié par CHANARIN et coll (72, 297, 213) et qui est peut-être à rapprocher de l'observation de MIRANDA (223, 224, 159) citée dans le paragraphe précédent. Il s'agissait d'une jeune femme de 22 ans, atteinte d'une ichthyose congénitale isolée sans aucun symptôme de la lignée neuro-musculaire en dehors d'un EMG discrètement pathologique. Il existait une surcharge lipidique généralisée à tous les organes étudiés (muscle, foie, nerfs, cellules épithéliales du tube digestif, peau, endomètres, globules rouges et leucocytes) et retrouvée dans les fibroblastes en culture. Les taux sériques de carnitine étaient normaux.

Enfin ALMOG et coll (5) rapportent l'observation de 2 soeurs atteintes d'une myopathie progressive sévère qui se termina fatalement par une insuffisance respiratoire aux âges respectifs de 17 et 19 ans. Dans le 2ème cas existe d'ailleurs comme noté dans les déficits systémiques en carnitine, un rôle aggravant indiscutable de la grossesse. L'examen histologique du muscle pu être pratiqué 3 mois avant la phase d'aggravation terminale dans ce cas, et montra un aspect typique de myopathie lipidique. A l'autopsie dans les 2 cas, cette surcharge lipidique fut retrouvée dans le muscle, mais associée à d'importantes lésions de nécrose et de fibrose. Dans un cas est signalé une discrète surcharge lipidique du muscle cardiaque et du foie. Il s'agissait probablement de deux déficits généralisés en carnitine.

6) Myopathies présumées lipidiques :

JORDANS (184) en 1953 avait rapporté l'observation de 2 frères atteints d'une myopathie progressive et dont les leucocytes du sang périphérique contenaient de grosses vacuoles d'acide gras. Mais il n'y eut pas de biopsie musculaire.

ROSENAZAJIN et coll (272) avaient retrouvé la même anomalie dans les leucocytes de deux soeurs qui présentaient une ichthyose mais aucune évidence de myopathie.

C - Les myopathies mitochondriales :

De nombreuses observations de myopathies mitochondriales comportant une surcharge lipidique qui manifestement est au second plan ont été décrites à partir de 1966. (293, 75, 260, 115, 300, 276, 237, 172 et 333, 180, 265, 286, 287, 309, 190, 295). Elles comportent en règle mais pas toujours une faiblesse musculaire progressive, et une très grande variété de signes cliniques et biologiques qui, pas plus que l'étude histologique, ne permet actuellement une classification précise.

Une atteinte cardiaque est signalée dans seulement 3 de ces articles : FISHER et DANOWSKI (115) décrivent l'association chez un homme de 39 ans d'une myopathie mitochondriale, d'une gynécomastie et d'une atteinte cardiaque à type de myocardiopathie non obstructive.

Les 7 cas de "maladie neuromusculaires oculo-cranio-somatique avec ragged-red fibers" décrits par OLSON (237) en 1972 comportent l'association d'une ophtalmoplégie progressive et d'une myopathie cliniquement minime ou absente. 4 cas d'atteintes cardiaques (3 troubles de conduction auriculo-ventriculaire, 1 valvulopathie mitro-aortique) sont signalés. Mais seuls les troubles de conduction pourraient faire partie intégrante de ce syndrome complexe.

SENGERS et coll (285) ont observé l'association d'une cataracte congénitale, et d'une myocardiopathie de type hypertrophique obstructive chez 7 des 22 enfants de 3 familles non apparentées. La biopsie musculaire montre une myopathie mitochondriale associée à une surcharge en lipides et en glycogène. Les mêmes auteurs (286) chez une autre patiente ont décrit l'association d'une petite taille et d'une myocardiopathie vraisemblablement de type hypertrophie septale asymétrique. Sur la biopsie musculaire, les anomalies mitochondriales étaient tout aussi importantes que la surcharge lipidique. Cette dernière observation est intéressante car la symptomatologie clinique d'atteinte musculaire était limitée à une faiblesse minime.

D - Les surcharges lipidiques secondaires du muscle squelettique :

1) Hypercorticismes et traitements corticostéroïdes :

Il existe dans les myopathies induites par les traitements prolongés par les corticostéroïdes une surcharge lipidique (82) qui intéresse les fibres de type I (153) associée à des anomalies mitochondriales très importantes. La relation entre l'administration de cortisone et la survenue de telles anomalies musculaires a bien été mise en évidence par les travaux d'Ellis (97) de D'AGOSTINO et CHIGA (81) et de RITTER (272) chez le lapin.

Ceci est retrouvé au cours de la maladie de Cushing (153, 262) ce qui n'est pas étonnant ; mais PRINEAS et coll (262) ont également noté un amas anormal de lipides dans les fibres musculaires de patients ayant subi une surrénalectomie pour maladie de Cushing et présentant une myopathie persistante alors qu'ils étaient soumis à un faible traitement cortisonique substitutif.

Ces données suggèrent que l'ACTH pourrait également entraîner une myopathie lipidique par un effet extra-surrénalien.

2) Les myopathies éthyliques :

Les myopathies liées à l'intoxication éthylique, beaucoup plus rares que les neuropathies, correspondent histologiquement principalement à l'association d'une nécrose des fibres, d'une atrophie et d'une fibrose. Une surcharge lipidique associée a été signalée par KLINKERFUSS (192) et LYNCH (206). HARRIMAN et REED (153) faisant la même constatation dans les fibres de type I de 3 sujets atteints de myopathie alcoolique pensent qu'un des effets le plus précoce de l'intoxication est l'interférence avec le métabolisme lipidique musculaire.

D'ailleurs un aspect histochimique similaire est rencontré dans les myocardiopathies éthyliques. Mais nous verrons au chapitre ultérieur que les rapports entre intoxication éthylique et métabolisme de la carnitine sont encore bien mal connus.

3) Circonstances pathologiques diverses :

Une surcharge lipidique de la fibre musculaire a été décrite dans un certain nombre de maladies, mais il s'agit toujours d'un report de cas isolés, ce qui rend leur interprétation difficile.

- PATTEN et coll (249) ont découvert chez une femme de 23 ans présentant une hépatite à virus B accompagnée de myalgies sévères, une surcharge lipidique des 2 types de fibres musculaires, avec présence de l'antigène HBs sur les coupes.

Les taux de carnitine musculaire étaient normaux. Les anomalies musculaires avaient disparu 6 mois après. A noter une atteinte cardiaque possible car si le volume cardiaque était normal, l'ECG révélait une tachycardie sinusale à 152 battements/mn avec troubles secondaires de la repolarisation.

- Enfin HARRIMAN et REED (152) ont signalé une surcharge lipidique dans quelques cas de polynévrite, neuropathie diabétique, atteinte du neurone moteur, maladie de Charcot-Marie-Tooth, dystrophie de Dicchenne, et myasthénie grave.

Ceci reste à confirmer.

III - LES SURCHARGES LIPIDIQUES DU MUSCLE CARDIAQUE.

Une surcharge lipidique du myocarde n'a été signalée à notre connaissance que dans quelques cas de myopathies lipidiques et dans les myocardiopathies éthyliques. Par contre, celà n'a jamais été observé dans les myocardites présumées virales, ni dans les myocardiopathies avec anomalies mitochondriales majeures des fibres myocardiques (173, 233).

A - Myocardiopathies et myopathies lipidiques :

Aucune surcharge lipidique du myocarde n'a été observée au cours des déficits musculaires en carnitine. Dans le seul cas où la défaillance cardiaque a été à l'origine du décès (157) l'examen du myocarde montrait uniquement la présence d'aggrégats mitochondriaux.

Dans les déficits systémiques en carnitine, au contraire, une surcharge lipidique myocardique fut observée 4 fois (77, 78, 35, 314). Les taux de carnitine myocardique furent mesurés 3 fois et étaient compris entre 15 et 38 % des valeurs témoins. Il faut noter que l'atteinte cardiaque fut asymptomatique 3 fois et que dans le dernier cas (105) elle ne fut reconnue que quelques heures avant la mort.

Dans les déficits en carnitine palmityl-transférase, il n'a été fait la preuve d'une surcharge lipidique du myocarde que dans deux de nos observations.

Enfin, une discrète surcharge lipidique du coeur est signalée dans un cas de myopathie lipidique d'étiologie non précisée (5) mais correspondant vraisemblablement à un déficit généralisé en carnitine.

B - Myocardiopathies éthyliques :

La richesse en dépôts lipidiques du myocarde des sujets décédés de myocardiopathie alcoolique avait été notée dès 1965 par FERRANS et HIBBS (114) et fut confirmée par des travaux autopsiques (3, 162) et grâce aux biopsies myocardiques (4, 144, 114). Elle s'associe à des anomalies mitochondriales et paraît pour certains (FERRANS 114, GROSGOGEAT 145) très évocatrice de l'étiologie alcoolique, bien que non spécifique.

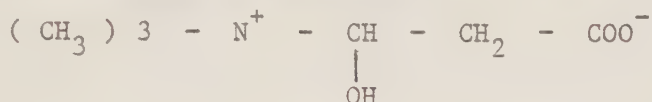
- CHAPITRE V -

L A C A R N I T I N E

METABOLISME - RÔLE PHYSIOLOGIQUE - IMPLICATIONS EN PATHOLOGIE

I - METABOLISME NORMAL DE LA CARNITINE.

La carnitine ou acide B hydroxy - γ triméthylaminobutyrique est une amine quaternaire hydrosoluble correspondant à la formule suivante :



et dont il existe deux isomères D et L. Seul l'isomère L est biologiquement actif (235). Son PM est 165.

Bien que sa découverte par GULEWITSCH et KRIMBER dans le muscle squelettique remonte à 1905 (148) et que sa présence dans des tissus variés de mammifères soit établie depuis relativement longtemps, il fallut attendre les travaux de FRAENKEL et FRIEDMANN (117) et de FRITZ (121, 122, 123) en 1957 pour que le rôle physiologique et la fonction biochimique de la carnitine soient élucidés :

- FRAENKEL et FRIEDMANN montrèrent que la carnitine était un aliment nécessaire à la croissance d'un ver : *Ténébrio Molitor* et ils dénomèrent la carnitine vitamine BT en raison de son hydro-solubilité, le T étant l'initiale de *Ténébrio*.

- FRITZ démontra successivement de 1955 à 1959 que la carnitine activait l'oxydation des acides gras à longue chaîne dans les tissus hépatiques (121, 122) et dans le tissu musculaire (123) et émit l'hypothèse vérifiée plus tard que la carnitine pourrait jouer dans ce métabolisme des acides gras à longue chaîne en facilitant leur transport jusqu'aux sites de la β oxydation mitochondriale.

L'étude du métabolisme et du rôle physiologique de la carnitine a connu ensuite un énorme développement ; cependant il subsiste encore de larges lacunes dans nos connaissances.

A - Besoins en carnitine et sources chez l'homme :

Malgré son rôle physiologique très important, la carnitine n'est considérée que par très peu d'auteurs comme un aliment essentiel ou une vitamine au sens vrai du terme chez l'homme (136). En effet les besoins de l'organisme en carnitine peuvent être couverts selon 2 modalités :

- apport alimentaire.
- biosynthèse endogène.

1) L'apport alimentaire : (MITCHELL (225)).

Les renseignements sur les sources alimentaires en carnitine restent actuellement peu importants (moins de 50 aliments inventoriés dans la revue de Mitchell (225) avec beaucoup de données insuffisantes) du fait des difficultés des méthodes de dosage. En général cependant, on peut affirmer que la teneur en carnitine est faible dans les aliments d'origine végétale et élevée dans les aliments d'origine animale. Dans ces 2 groupes ce sont respectivement l'avocat et la viande de mouton, suivie de la viande de boeuf, qui contiennent la plus grande quantité de carnitine.

Le lait maternel et de vache constituent vraisemblablement chez l'enfant et surtout le prématuré une source non négligeable de carnitine (238). SCHIFF, CHAN et SEECOMBE (279) ont montré que les prématurés nourris parentéralement par les solutés habituels ne contenant pas de carnitine ont des taux plasmatiques de carnitine et d'acyl carnitine plus bas que les enfants nourris oralement par du lait maternel ou maternisé contenant de la carnitine.

On ne connaît pas actuellement la quantité journalière absorbée dans une ration alimentaire normale, ni quels sont les besoins exacts en carnitine exogène.

2) La biosynthèse endogène :

Le schéma de la biosynthèse de la carnitine est actuellement à peu près connu, du moins en ce qui concerne le rat, car il n'a jamais été étudié chez les primates ou chez l'homme. Cependant, la biosynthèse est très probablement la même.

a) La source de la chaîne carbonée de la carnitine est un acide aminé essentiel, la lysine (HORNE, TANPHAICHITR et BROQUIST (168, 303)) alors que la méthionine fournit les groupements méthyles (WOLF(331), HORNE (169), COX et HOPPEL (79)).

b) La lysine libre ou liée dans une protéine est méthylée pour donner, grâce à une lysine méthyltransférase, la 6 - N - triméthyl - lysine.

c) La 6 - triméthyl - lysine est ensuite clivée (à la suite d'un certain nombre de transformations dont certaines restent inconnues) en 4 triméthylaminobutyrate ou gamma butyrobétaïne. (79).

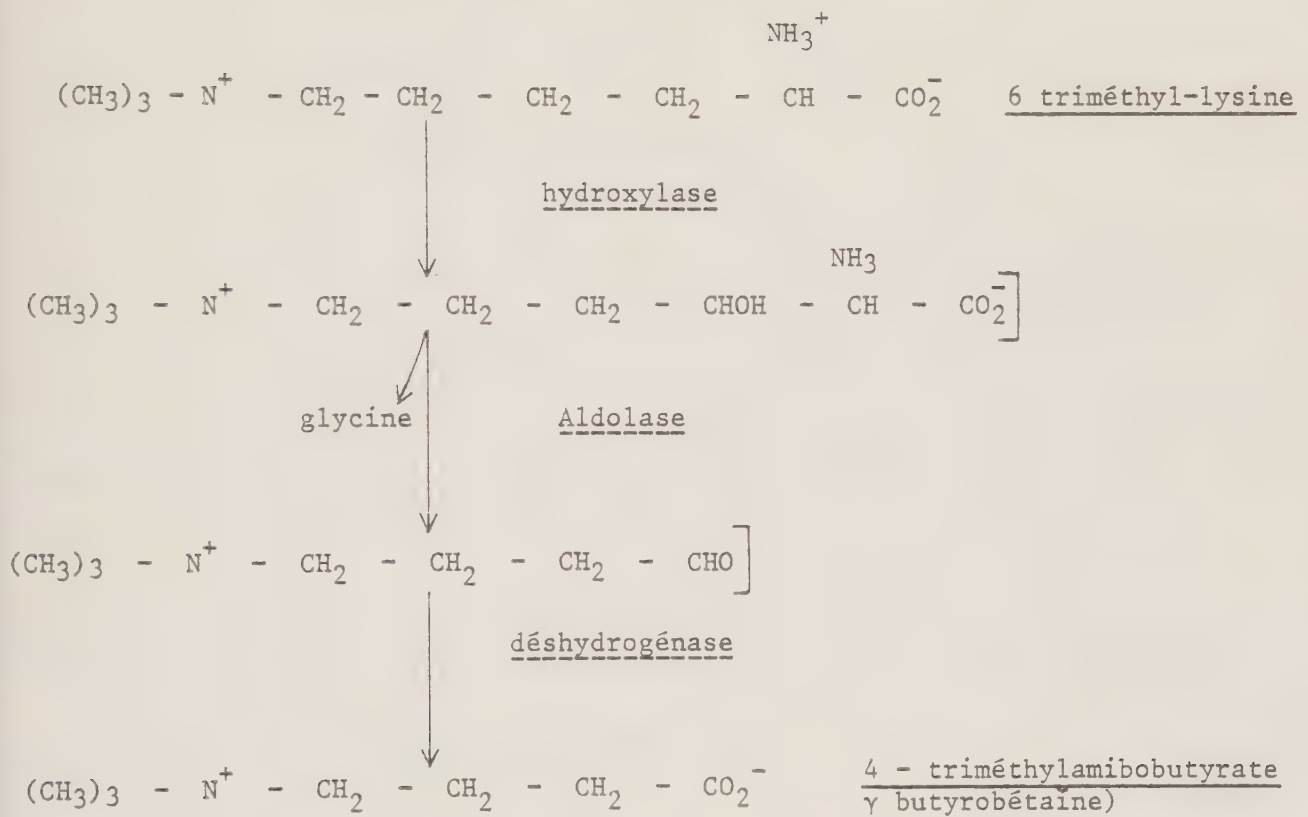
Il semble que la 6 - triméthyl - lysine soit d'abord hydroxylée sur le carbone 3 en 3 - hydroxy - 6 - triméthyl - lysine (169) et qu'ensuite une aldolase clive la molécule en une molécule de glycine et en l'aldéhyde correspondant (HOCHALKER et HENDERSON (165)); cet aldéhyde serait ensuite oxydé en 4 - triméthyl aminobutyrate (174).

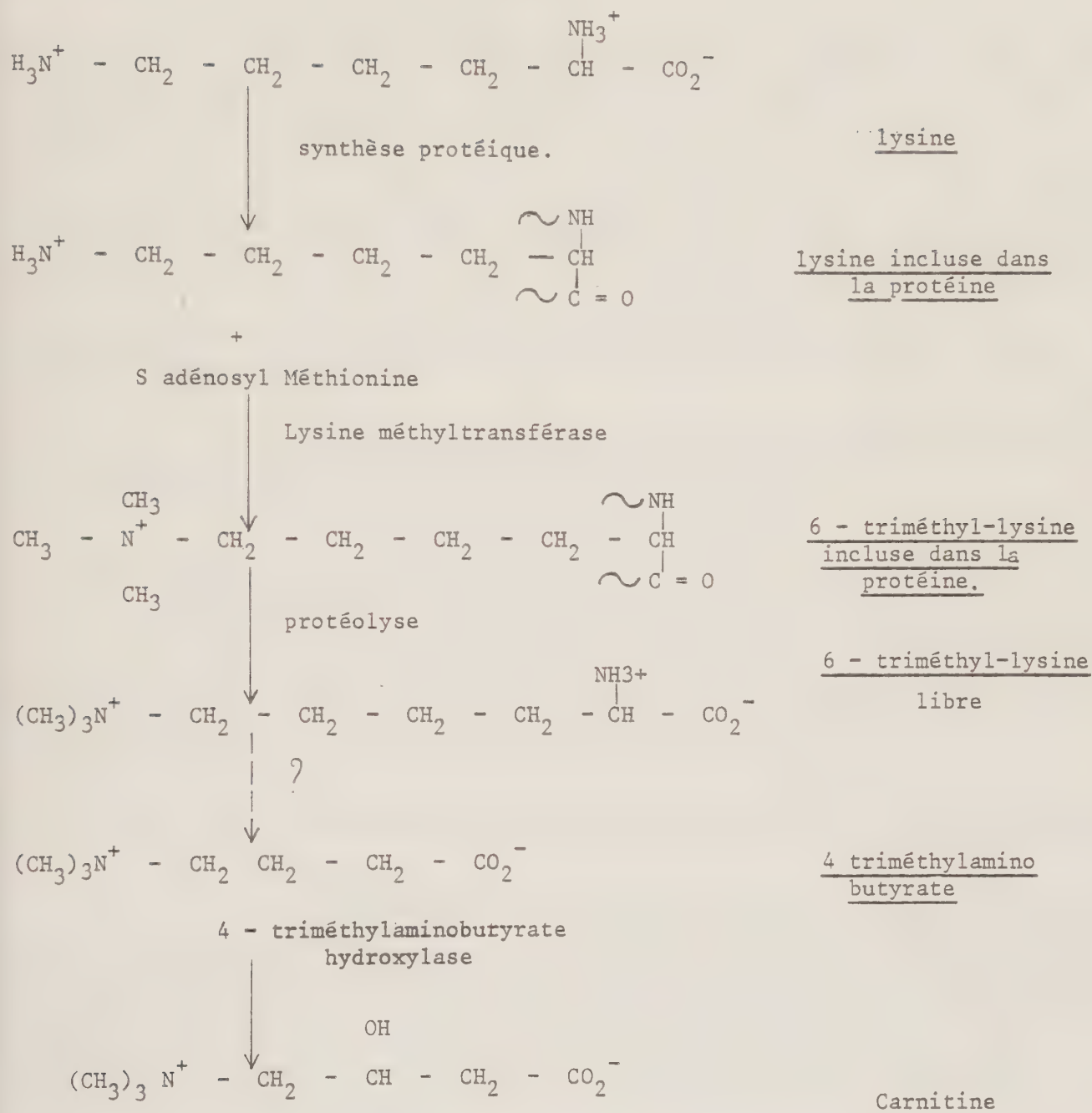
Ces étapes de la synthèse, schématisées sur la figure 7 restent à confirmer.

Ce clivage de la triméthyl - lysine en 4 - triméthylaminobutyrate se fait aisément dans le foie, le rein, le muscle, le coeur et les testicules. L'étude de CARTER et FRENKEL (63) a montré que chez le rat cette conversion se fait de façon préférentielle dans le rein par rapport au foie.

d) Le 4 - triméthylaminobutyrate ou γ - butyrobétaïne est hydroxylé en carnitine (BREMER (41)) grâce à une enzyme, la 4 - triméthylaminobutyrate hydroxylase isolée par G et S LINDSTEDT dans le foie de rat (202). Cette hydroxylase est présente très essentiellement dans le foie, ce qui en fait le lieu actif de la synthèse de la carnitine (BROQUIST et TANPHAICHITR - 50) bien qu'il existe une transformation de petite importance de la gamma - butyrobétaïne en carnitine dans les autres tissus, notamment le testicule (304) et le rein (106).

Le schéma de la biosynthèse de la carnitine est résumé sur la figure 8.

- FIGURE 7 -TRANSFORMATION DE LA 6 - TRIMETHYL - LYSINEEN 4 - TRIMETHYLAMINO - BUTYRATE

- FIGURE 8 -

BIOSYNTHESE ENDOGENE DE LA CARNITINE

B - L'absorption digestive :

Une fois ingérée la carnitine semble facilement et complètement absorbée. Mais demeurent inconnus la forme sous laquelle elle est absorbée (libre ou estérifiée) et le mécanisme d'absorption.

C - Le transport plasmatique :

On ne connaît également pas la façon dont est transportée la carnitine de l'intestin vers les tissus. Cependant, BÖHMER (31) a pu montrer que chez 6 patients hémodialysés, le taux de carnitine sérique était réduit à 25 % de la valeur initiale durant l'hémodialyse, ce qui indique que la carnitine n'est pas liée, ou très faiblement aux protéines plasmatiques.

CHRISTIANSEN et BREMER (74) à la suite de leurs travaux sur les cellules hépatiques isolées du rat ont montré que les 2 formes préférentielles de carnitine libérées par le foie étaient l'acétyl-carnitine et la carnitine libre et suggèrent qu'il s'agit des formes de transport de la carnitine du foie vers la périphérie.

Enfin, par l'acide perchlorique, on peut comme l'ont montré PEARSON, CHASE et TUBBS (253) mettre en évidence dans le sang, comme d'ailleurs dans le muscle 2 formes de carnitine :

- La carnitine soluble dans l'acide, qui comprend 2 fractions : l'une libre (correspondant à la carnitine et à l'acétylcarnitine), l'autre liée correspondant aux acylcarnitines à chaîne moyenne et courte.

- La carnitine insoluble dans l'acide qui correspond aux acylcarnitines à longue chaîne (252).

La carnitine libre représente la quasi-totalité de la carnitine totale.

Il n'est pas possible de donner des valeurs moyennes des taux sériques de carnitine, étant donné la diversité des méthodes de dosages utilisées. Elles sont en général de l'ordre de quelques dizaines de micromoles par litre.

D - La distribution de la carnitine dans les tissus et la mise en réserve :

1) Distribution :

Après l'administration de carnitine marquée sur un groupement méthyl chez le rat, S et G LINDSTEDT (201) trouvèrent une distribution initiale uniforme de l'isotope dans tous les tissus sauf le cerveau. Après 7 à 10 jours cependant, la plus grande partie de l'isotope était dans le cœur et le muscle squelettique. Seulement 2 à 3 % était retrouvée dans le dioxyde de carbone expiré et après le premier jour l'excrétion urinaire ne représentait que 0,1 à 0,2 % de la dose administrée, avec une excrétion totale de seulement 10 % en 10 jours. Avec un marquage sur le groupement carboxyl, 30 % à 40 % était retrouvée dans l'urine et 10 à 15 % dans le CO₂ expiré.

YUE et FRITZ (335) après injection de carnitine tritiée à des chiens et des rats retrouvent 33 % de la dose présente dans l'urine après 7 heures. L'isotope retenu était presque totalement compris dans la phase soluble dans l'acide trichloroacétique des tissus, et à peu près la moitié était dans le muscle squelettique. La concentration dans tous les tissus à l'exception du cerveau étaient de 4 à 20 fois le contenu plasmatique. Il semble donc exister une captation de la carnitine par les tissus contre un gradient de concentration.

Ces études ont été confirmées par DIMAURO et Coll (34) chez le lapin, avec la carnitine marquée sur le groupement carboxyl : après 6 heures, la plus grande partie de la radioactivité est située dans le muscle et environ 30 % a été excrétée dans l'urine.

Les travaux de YUE et FRITZ (335) et MARQUIS et FRITZ (218, 219, 220) toujours chez l'animal, ont montré que le muscle cardiaque, le muscle squelettique, et le tissu adipeux contenaient les concentrations les plus importantes, avec semble-t-il des concentrations myocardiques supérieures aux concentrations musculaires squelettiques (MARQUIS et FRITZ (218), CEDERBLAD (67)). Cette dernière constatation n'a pas été retrouvée par CEDERBLAD (68) ni par HART et coll (157) dans des études plus récentes chez l'homme.

Chez l'homme, les concentrations du muscle squelettique en carnitine représentent environ 40 fois les concentrations sanguines (69) et puisque la masse de ces muscles représente environ 40 % du poids corporel, la plus grande partie de toute la carnitine présente dans l'organisme l'est dans le muscle squelettique et cardiaque (67). Au cours des accès de myoglobininurie, les taux sériques de carnitine sont augmentés de près de 15 fois (DIMAURO et Coll (90)) en l'absence d'insuffisance rénale, alors qu'ils ne bougent pas au cours de l'infarctus du myocarde (la destruction cellulaire étant plus limitée).

La concentration en carnitine du liquide séminal est aussi très élevée (MARQUIS et FRITZ (220), BOHMER (32)) et cette concentration augmente le long de l'épididyme (HINTON (163)) et atteint son taux maximum au niveau de la queue de l'épididyme à l'endroit où les spermatozoïdes acquièrent leur mobilité. Il semble d'ailleurs que la carnitine épидидymaire soit la seule source de la carnitine séminale (BROOKS (48)). FRENKEL et coll (118) ont d'ailleurs trouvé un abaissement des concentrations de carnitine dans le liquide séminal après vasectomie. LEWIN (199) suggère que le taux de carnitine dans le liquide séminal pourrait être utilisé comme un index de la fonction épидидymaire et séminale chez l'homme stérile.

Par contre, il n'y a pas de carnitine dans les spermatozoïdes testiculaires (VERNON (316)). Elle apparaît dans les spermatozoïdes situés au niveau de la tête de l'épididyme et la concentration est maximum au niveau des spermatozoïdes de la queue de l'épididyme (64, 65) et du sperme frais (301) et il semble donc que l'accumulation de carnitine soit impliquée dans le processus de maturation des spermatozoïdes.

Enfin il existe au cours de la maturation des spermatogonies en spermatocytes une forte augmentation de l'activité carnitine acétyltransférase (VERNON (316)) et l'étude de cette activité pourrait être un moyen d'exploration de la spermatogénèse.

2) Le transport de la carnitine à l'intérieur de la cellule :

Il est actif comme l'ont démontré au niveau de la cellule hépatique CHRISTIANSEN et BREMER (74) et le mécanisme de transport est commun à la gamma-butyrobétaïne et à la carnitine ; ce transport actif à travers la membrane cellulaire a été retrouvé dans les cellules cardiaques en culture (BÖHMER, EIKLID et JOHSEN (33)) et le muscle squelettique isolé de rat (REBOUCHE (266), WILLNER, GINSBURG et DIMAURO (325)).

3) Localisation à l'intérieur de la cellule :

La carnitine participe au transfert des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale (128) et est donc retrouvée dans la fraction cytosolique cellulaire, et dans la fraction membranaire mitochondriale (240, 118) mais également à l'intérieur des mitochondries (220, 263, 245).

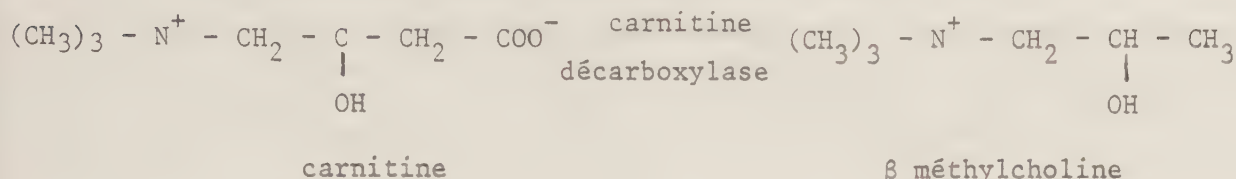
E - L'excrétion urinaire :

1) Les formes d'excrétion :

La carnitine est excrétée dans l'urine chez l'homme avant tout sous forme libre, mais cette excrétion est extrêmement variable (66, 69) d'un jour

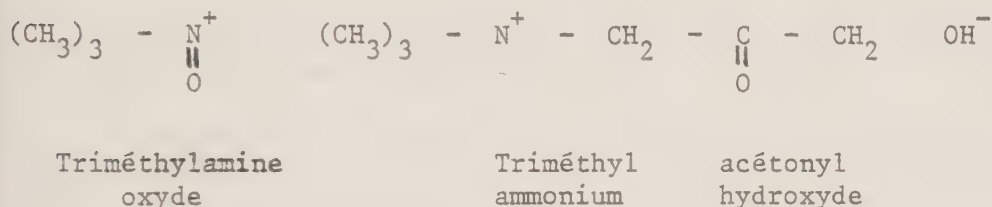
à l'autre, une grande part de cette variation pouvant être due aux variations de teneur du régime alimentaire en carnitine.

La carnitine peut être décarboxylée en β méthylcholine :

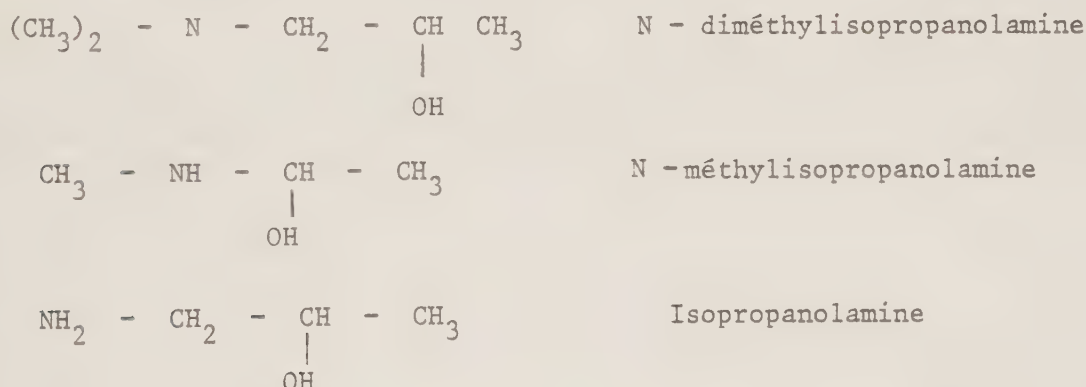


par une enzyme carnitine décarboxylase présente dans le foie, les reins, les muscles, les surrénales avec les plus grandes concentrations dans le coeur (KHAIRALLAH et WOLFF (191)). Environ 2 à 20 % de la carnitine marquée injectée au rat est excrétée sous forme de β méthylcholine (les variations étant sous la dépendance des conditions diététiques et physio-pathologiques utilisées).

D'autres métabolites urinaires de la carnitine ont été isolés par GRUNER, AURICH et STRACK (147) : il s'agit de la triméthylamine oxyde et du triméthyl acétonyl ammonium hydroxyde.



Il pourrait exister aussi une déméthylation progressive de la β méthyl choline en N - diméthylisopropanolamine, N - méthylisopropanolamine et en isopropanolamine (amine de la thréonine) avec par ce biais conservation des groupements méthyles dans l'organisme.



2) Les variations physiologiques de l'excrétion urinaire :

L'excrétion urinaire semble plus basse chez la femme que chez l'homme (CEDERBLAD et LINDSTEDT (66)) MAESBASHI (214, 215)) et ceci a été associé au fait que la masse musculaire est plus faible que chez l'homme. L'excrétion paraît également plus faible chez l'enfant (92).

CEDERBLAD et LINDSTEDT (67) ont rapporté le fait que l'excrétion urinaire était plus importante durant les périodes d'activité physique diurne que lors du repos nocturne et ont suggéré que l'activité physique était la cause de cette différence. En fait comme l'ingestion alimentaire se fait durant la journée, on ne peut attribuer avec certitude cette différence aux variations d'activité musculaire.

Cette différence n'a d'ailleurs pas été retrouvée par MAESBASHI (215). En définitive, l'excrétion urinaire paraît varier essentiellement en fonction du régime alimentaire (225). Il faut noter cependant que l'excrétion augmente durant le jeûne (129, 215) parallèlement à la diminution des taux sériques.

Enfin, chez une femme de 32 ans, MAESBASHI et coll (215) ont observé une élévation des taux urinaires de carnitine qui font plus que doubler juste avant l'ovulation et revinrent à la normale qu'au 18ème jour du cycle, soit un jour avant le début de la menstruation. Ces résultats demandent confirmation.

F - Les variations physiologiques des taux sériques de carnitine :

Les taux sériques de carnitine représentent la balance entre les entrées et les sorties. Et il n'est pas possible de donner des valeurs moyennes des taux sériques pour deux raisons : absence de renseignements sur les sujets témoins et la teneur de leur régime en carnitine (226) et utilisation de méthodes disparates. En effet, les méthodes biologiques de FRIEDMANN et FRAENKEL (119, 120) et de TRAVASSOS (308) donnent des valeurs plus hautes que les méthodes enzymatiques seules (MARQUIS et FRITZ (218)) ou associées aux méthodes isotopiques (méthode de CEDERBLAD et LINDSTEDT (67) améliorée par MAC GARRY et FOSTER (210) et SECCOMBE (284)).

Il ne semble pas exister de variations entre les taux sériques chez l'homme et la femme, et chez les enfants (226). Aucune modification également lors de l'exercice musculaire intense (90).

Par contre semblent exister des variations des taux sériques de carnitine dans 2 situations physiologiques :

- Lors du jeûne, les taux sériques de carnitine diminuent (129, 88, 167) alors que l'excrétion urinaire augmente.
- Au cours de la grossesse (151, 281, 78), les taux sériques diminuent considérablement avec l'âge gestationnel alors que les taux sont augmentés dans le sang artériel et veineux ombilical ; les taux artériels sont supérieurs d'ailleurs aux taux veineux ce qui paraît refléter une rétention de carnitine par les tissus fœtaux.

Enfin, les taux plasmatiques des nouveaux-nés et des prématurés sont identiques (NOVAK (236)) alors que les taux musculaires des enfants seraient légèrement plus bas. HART et coll (157) ont trouvé en effet des taux significativement plus bas chez 5 enfants témoins (3 âgés de 3 ans, 1 de 4 ans et 1 de 7 ans).

II - ROLES PHYSIOLOGIQUES DE LA CARNITINE.

On doit aux travaux de FRITZ et coll (121, 122, 123, 125, 127) la découverte du rôle fondamental de la carnitine dans le transport intra-cellulaire des acides gras à longue chaîne, et par la même dans le catabolisme lipidique et la production d'énergie chez les mammifères (120). En effet, les acides gras sont l'une des sources essentielles du métabolisme énergétique de la fibre musculaire cardiaque et squelettique (140, 25, 290, 58, 238, 231, 322, 158, 142, 326). Mais ces cellules ne stockent pas en grande quantité les acides gras sous forme de triglycérides, et leurs besoins sont satisfaits essentiellement par l'apport alimentaire en période de digestion (13) et par mobilisation des acides gras à partir des stocks de lipides endogènes.

Les acides gras pénétrant à l'intérieur de la cellule musculaire ou myocardique peuvent soit être stockés hors de la mitochondrie pour un usage ultérieur, soit être dirigés essentiellement vers la β oxydation (240) dont le siège est exclusivement mitochondrial. L'oxydation extra-mitochondriale est une voie métabolique accessoire.

A - Rôle de la carnitine dans le métabolisme intra-cellulaire des acides gras :

1) Transfert des acides gras libres du plasma à l'intérieur de la cellule :

Le mécanisme de pénétration à l'intérieur de la cellule des acides gras reste encore mal connu (247).

2) Activation des acides gras en acyl gras à longue chaîne - CoA :

Les acides gras à longue chaîne entrés dans la cellule se combinent au coenzyme A pour former des esters acyl gras à longue chaîne - CoA. Cette activation se fait dans le réticulum endoplasmique et au niveau de la membrane mitochondriale externe où est localisée l'enzyme activateur dénommée acyl gras à longue chaîne - CoA synthétase (EC 6. 2. 1. 3.) ou palmityl CoA synthétase (FARSTADT (113), PANDE (243), DE JONG (84), SCHOLTE (280) dont il semblerait, au moins dans le foie du rat, exister 2 formes (242).

3) Transfert des acyl gras à longue chaîne - CoA à l'intérieur de la mitochondrie :

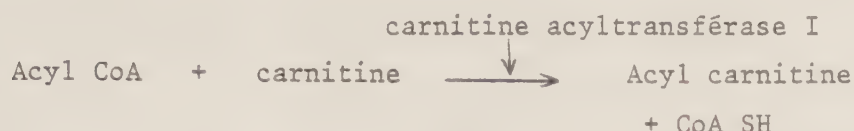
La β oxydation des acides gras est exclusivement intra-mitochondriale (196). Or la membrane mitochondriale interne est imperméable aux acides gras à longue chaîne et à leurs esters acyl CoA, mais non aux acyl carnitine (125, 143, 51). L'étape suivante nécessaire est donc la formation d'acyl carnitine.

a) La carnitine palmityl transférase :

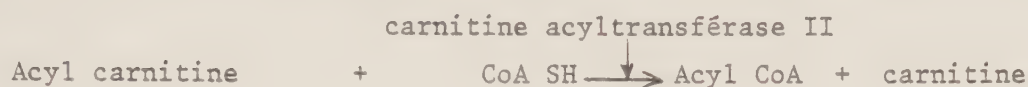
La transformation des esters acyl CoA à longue chaîne en acyl gras à longue chaîne carnitine est sous la dépendance d'une enzyme : la carnitine palmityltransférase ou carnitine acyltransférase (EC 2. 3. 1.-) découverte en 1963 par BREMER (43, 166).

Cette enzyme paraît être de siège exclusivement mitochondrial (166, 51, 186) bien que les travaux de VAN TOL (312, 313) suggèrent dans le foie de rat l'existence d'une carnitine palmityltransférase microsomiale dans les cellules hépatiques. Il faut noter qu'elle est également présente dans la membrane des globules rouges (WITTELS et HOCHSTEIN (328)). La carnitine palmityltransférase existe sous 2 formes (YATES et GARLAN (334), WEST, CHASE et TUBBS (320) HOPPEL et TOMEK (166), SOLBERG (299), KOPEC et FRITZ (194, 51)) de situation différente :

- La carnitine palmityltransférase I ou A se trouve sur la face externe de la membrane mitochondriale interne et catalyse la réaction :



- La carnitine palmityltransférase II ou B qui est liée solidement à la face interne de la membrane mitochondriale interne et catalyse la réaction inverse :



L'acyl CoA subit alors la β oxydation qui conduit à la formation d'acétyl CoA.

Entre ces 2 étapes se situe le franchissement par l'acyl carnitine de la barrière que constitue la membrane mitochondriale interne. Comment la formation intermédiaire d'acyl carnitine facilite-t-elle le passage ? c'est le rôle du système suivant :

b) Le système translocase carnitine-acylcarnitine :

RAMSAY et TUBBS (263) et PANDE et coll (245, 246, 247, 248) ont montré que la mitochondrie était douée d'un système d'inter-communication, la translocase carnitine-acylcarnitine qui permet un échange entre l'acylcarnitine qui passe de la face externe de la membrane mitochondriale interne à la matrice mitochondriale avec la carnitine qui suit un chemin inverse (figure 9).

Ce schéma requiert la présence de carnitine à l'intérieur de la matrice mitochondriale, ce qui avait été admis par MARQUIS et FRITZ (220), RAMSAY et TUBBS (263) et PANDE (245) mais non retrouvé par ORAM et NEELY (240) ce qui les avait conduit à suggérer un autre schéma. Plus récemment (245) ces auteurs ont admis la présence de carnitine intra-mitochondriale.

4) La carnitine et les acétyltransférases :

La carnitine joue également un rôle moins bien connu dans le transfert des groupes acétyls formés à l'intérieur de la mitochondrie, par exemple par la β oxydation. L'acétyl CoA produit par la β oxydation est soit oxydé, soit quitte l'espace matriciel mitochondrial pour être stocké à l'extérieur sous forme d'acétates actifs.

L'enzyme carnitine acétyltransférase (EC 2 - 3 - 1 - 7) (42, 124, 126) catalyse la réaction

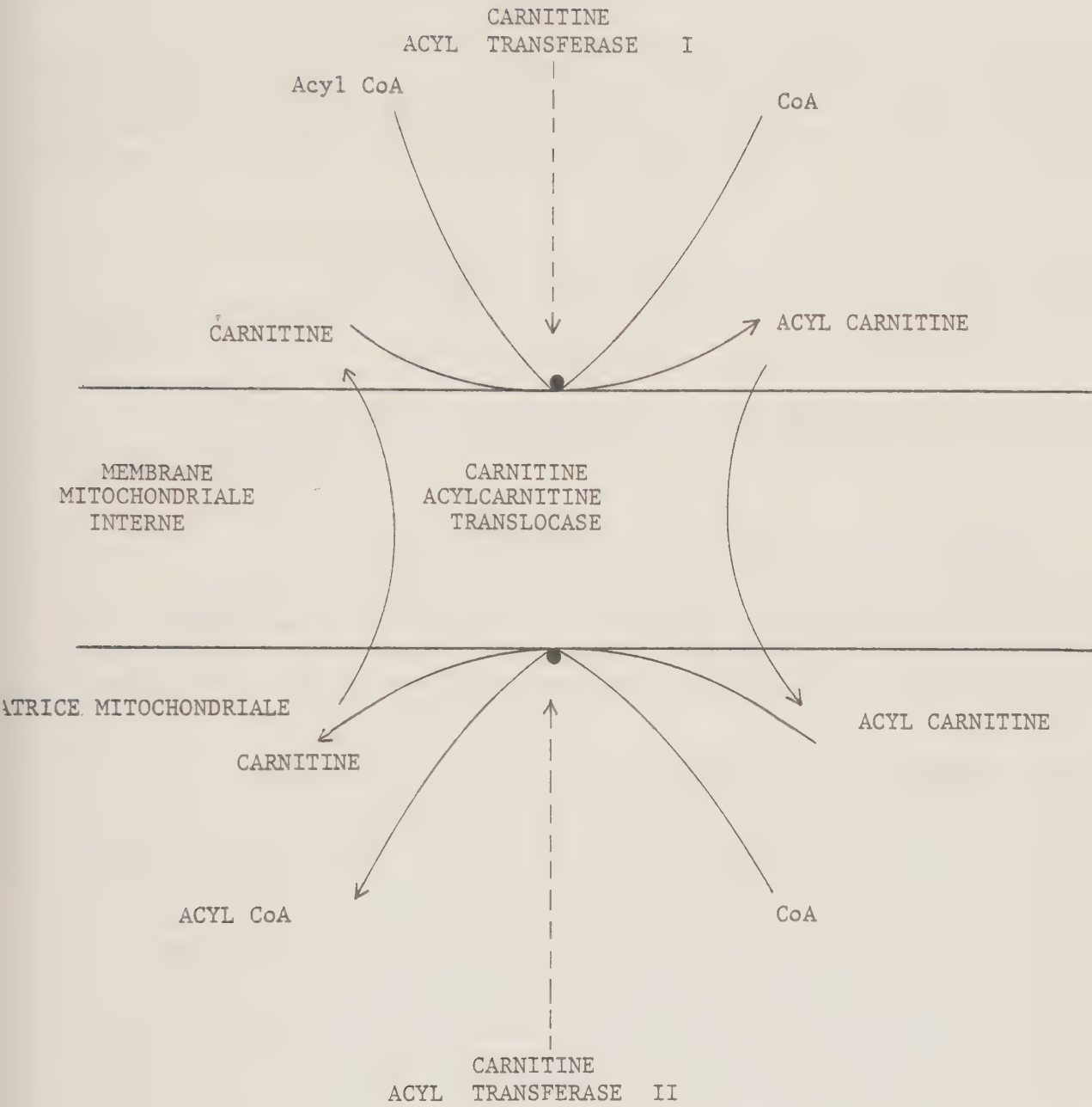


Cette enzyme est ubiquitaire dans la cellule (185) et est présente au niveau de la matrice et des membranes mitochondriales. Elle serait présente sous 2 formes dans les mitochondries (126, 283) :

- La carnitine acétyltransférase I ou A, localisée au niveau de la partie externe de la membrane mitochondriale interne.
- La carnitine acétyltransférase II ou B, localisée au niveau de la face interne de la membrane mitochondriale interne.

Cette existence de 2 acétylcarnitine transférases mitochondriale reste discutée (EDWARDS (96)).

FIGURE 9



SCHEMA DU TRANSPORT DES GROUPES ACYL GRAS A LONGUE CHAINE
A TRAVERS LA MEMBRANE MITOCHONDRIALE INTERNE

(d'après PANDE S.V. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA). 72 883 (1975).

ORAM (240) et HOCHACHKA (164) ont proposé la fonction suivante pour ces enzymes : l'acétyl CoA fabriqué en excès dans la mitochondrie quitterait l'espace matriciel mitochondrial après transformation en acétyl carnitine sous l'influence de la carnitine acétyltransférase localisée dans la membrane mitochondriale interne. Cette membrane mitochondriale est perméable à l'acétyl carnitine qui forme à nouveau de l'acétyl CoA et de la carnitine au niveau de la membrane mitochondriale externe sous l'influence d'une autre acétyltransférase.

Donc il y aurait par ce biais des acétyl transférases une régulation du métabolisme lipidique de la cellule (239) : l'excès d'acétyl CoA à l'intérieur de la mitochondrie, produit par un excès de captation des acides gras libres et de transfert sous forme d'acyl carnitine à l'intérieur de la mitochondrie, déprimerait en retour l'activation des acides gras en abaissant le contenu extra-mitochondrial en CoA.

5) Schéma global :

Un schéma global du rôle de la carnitine dans le métabolisme intracellulaire des acides gras dans l'état actuel de nos connaissances est proposé figure IO.

B - Autres rôles de la carnitine dans le métabolisme intra-cellulaire :

Ces autres rôles de la carnitine découlent de son action sur le métabolisme lipidique.

1) Rôle de la carnitine dans la régulation de la glycolyse :

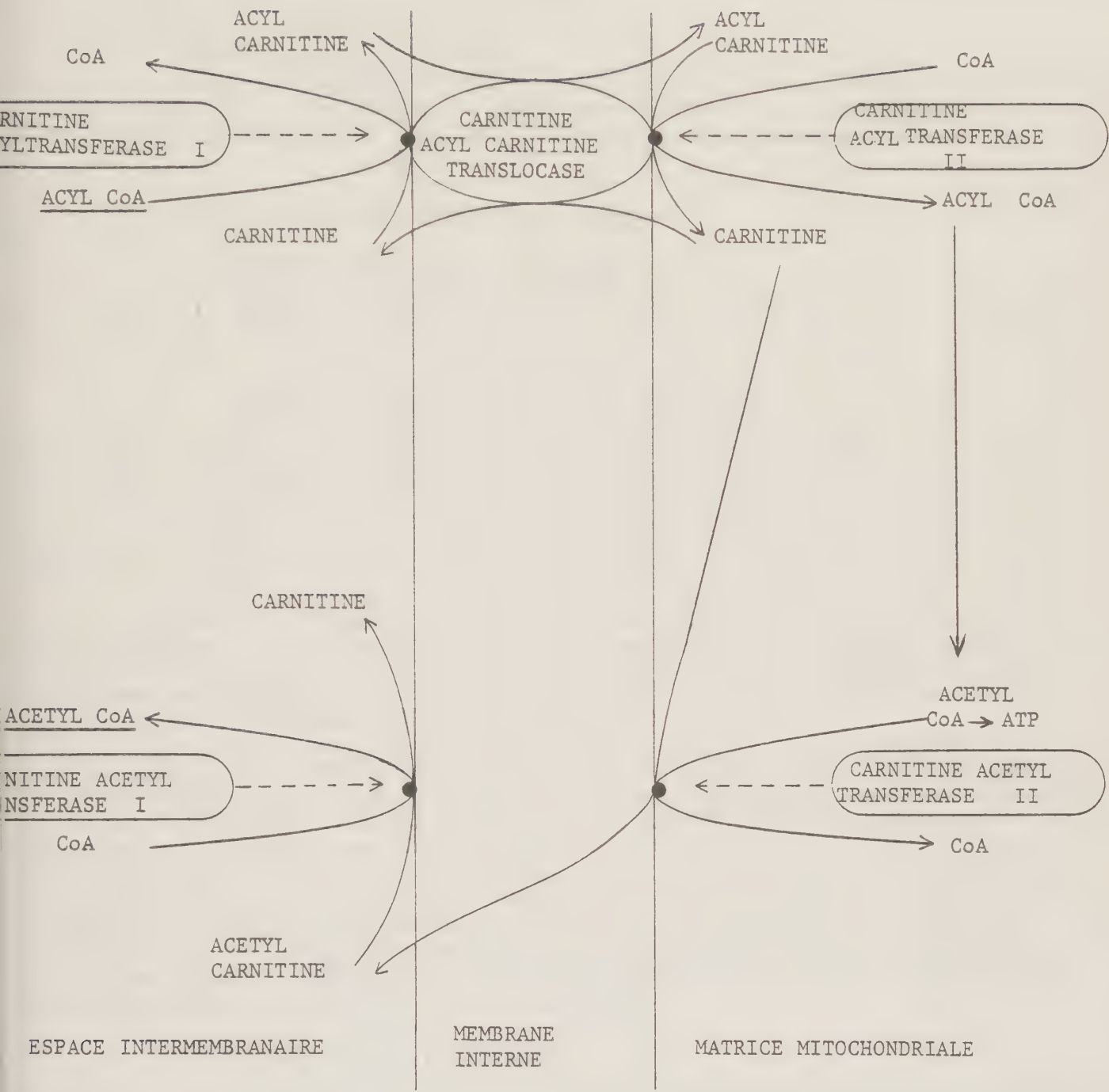
La carnitine paraît indirectement participer à la régulation de la vitesse de la glycolyse en augmentant l'activité de la pyruvate-déshydrogénase (152). Le mécanisme passerait par l'intermédiaire des carnitines acétyltransférases qui contrôlent, nous l'avons vu, le rapport intra-mitochondrial CoA/Acétyl CoA, l'augmentation de ce rapport (résultant de l'activité des carnitine, acétyltransférase) activant la pyruvate déshydrogénase (152, 87).

2) Rôle de la carnitine dans le contrôle de la cétogénèse hépatique :

Les études de MAC GARRY et FOSTER (207, 208, 209, 211) et de PARVIN et PANDE (248) ont montré le rôle primordial de la carnitine dans le contrôle de la cétogénèse au niveau du foie, puisqu'elle stimule la formation de corps cétoniques. MAC GARRY et FOSTER (208, 209) pensent que l'augmentation du taux de carnitine intra-hépatique notée lors de la cétogénèse expérimentale (et qui résulterait d'une augmentation du taux de glucagon circulant), associée à l'augmentation de la quantité d'acides gras arrivant dans les hépatocytes (qui, elle, provient de la lipolyse accrue secondaire à l'insuffisance de sécrétion d'insuline) augmenterait le transfert intra-mitochondrial de ces acides gras qui sont le substrat de la formation des corps cétoniques. Ils suggèrent que l'activité de la carnitine palmityltransférase hépatique est soumise à un contrôle bihormonal (insuline et glucagon), et que ce serait l'étape fondamentale du contrôle de la cétogénèse.

Un argument contre cette théorie est représenté par le fait que cette augmentation du taux de carnitine intra-hépatique n'a pas été notée lors du jeûne par DI DONATO et coll (89). Cependant, dans la plupart des cas de déficit en palmityl carnitine transférase décrits en pathologie humaine, il existe une cétose insuffisante au cours du jeûne.

FIGURE 10



SCHEMA GLOBAL DU ROLE DE LA CARNITINE DANS
LE METABOLISME INTRA-CELLULAIRE DES ACIDES GRAS

III - IMPLICATIONS DE LA CARNITINE EN PATHOLOGIE.

Des modifications du métabolisme de la carnitine ont été signalées dans de nombreuses situations pathologiques, et ces constatations débouchent dans quelques cas sur des applications thérapeutiques intéressantes.

A - Les myopathies lipidiques :

Elles correspondent dans une grande majorité, nous l'avons vu au chapitre précédent, soit à un déficit en carnitine qu'il soit uniquement musculaire ou généralisé systémique, soit à un déficit en carnitine palmityltransférase.

B - Carnitine et pathologie myocardique :

1) Les myocardiopathies lipidiques :

Elles ont été envisagées rapidement au chapitre IV et le seront plus longuement au chapitre Discussion.

2) L'insuffisance cardiaque non ischémique :

WITTELS et SPANN (329) étudiant le métabolisme myocardique des acides gras à longue chaîne lors de la défaillance cardiaque induite par une constriction chronique de l'aorte ascendante chez le cobaye ont trouvé une capacité d'oxydation de l'acide palmitique diminuée, un taux myocardique de carnitine réduit, et une augmentation de la vitesse d'incorporation du palmitate dans les triglycérides et la lécithine. L'apport de carnitine exogène restaure le métabolisme défaillant des acides gras par les homogénéisats. Ces faits restent à vérifier.

BARAKAT (17) étudiant le métabolisme cardiaque et musculaire du hamster Bio 8262 porteur d'une myocardiopathie génétique trouve une dépression considérable de l'oxydation des acides gras dans les 2 organes. L'activité carnitine palmityl transférase était déprimée dans le muscle, mais normale dans le myocarde, alors qu'à ce niveau étaient déprimées les enzymes de la β oxydation.

Ces données expérimentales fragmentaires demeurent pour l'instant difficilement applicables à la pathologie humaine. Les seules données dont nous disposons, outre celles présentées dans ce travail, sont dues à BÖHMER et coll (31) qui rapportent des taux sériques normaux de carnitine chez 9 patients atteints de myocardiopathie d'apparence primitive. Un point particulier est représenté par la myocardiopathie du péri et du post-partum décrite par MEADOWS (221) : il existe en effet en fin de grossesse une diminution considérable des taux sériques de carnitine (151, 281, 78). Cette diminution peut-elle entraîner chez les femmes prédisposées une déplétion de la carnitine myocardique et par ce biais une défaillance cardiaque ? cette hypothèse reste à démontrer.

3) Le coeur du nouveau-né :

WITTELS et BRESSLER (327) ont montré que dans le coeur du rat nouveau-né la capacité d'oxydation des acides gras à longue chaîne est diminuée lorsqu'on la compare à celle du coeur adulte, alors que la capacité d'oxydation du glucose est augmentée. Le contenu myocardique en carnitine est réduit, et l'activité carnitine palmityltransférase diminuée à 50 % des valeurs trouvées chez l'adulte. Ceci a été retrouvé par WARSHAW (319) dans le coeur de fœtus bovin et pour cet auteur le facteur limitant de l'oxydation des acyl CoA par la mitochondrie myocardique est l'étape de formation des acylcarnitine, correspondant à l'intervention de la carnitine palmityltransférase I.

Ce phénomène de déficit "physiologique" en carnitine et en activité palmitylcarnitine transférase est très certainement général puisqu'il a été noté par BIEBER (24) au niveau du foie des porcins nouveaux-nés.

L'acquisition de taux tissulaire et d'une activité enzymatique comparable à celle de l'adulte est rapide (10 jours chez le rat, 24 jours chez le porc.).

Ces données, si on les extrapole au coeur du nouveau-né humain, font discuter la participation éventuelle dans quelques cas d'insuffisance cardiaque néonatale d'un déficit en carnitine ou de maturation de l'activité carnitine palmityltransférase ou encore des deux associés. Elles mettent aussi l'accent sur la nécessité d'utiliser chez les prématurés et les nouveaux-nés nourris par voie parentérale des solutés contenant de la carnitine (279) afin que les organes acquièrent au plus vite des taux normaux de carnitine.

4) Le myocarde ischémié :

Les données actuelles sur le métabolisme de la carnitine au cours de l'ischémie expérimentale sont extrêmement nombreuses mais restent très fragmentaires (239).

- Les acyl CoA s'accumulent dans le myocarde ischémié qu'il s'agisse d'ischémie régionale (291) ou globale (232). Il a été suggéré que cette accumulation pourrait endommager le métabolisme mitochondrial et par là exagérer l'effet néfaste de l'ischémie (291) - (232). En effet l'addition d'acyl CoA aux mitochondries myocardiques isolées inhibe l'adénine nucléotide translocase, système permettant l'échange mole pour mole entre ATP et ADP de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne (244, 291, 332) ; l'addition à la préparation de carnitine lève l'inhibition (244). Cette atteinte du système adénine nucléotide translocase a été retrouvée lors de l'ischémie myocardique (291, 116) et expliquerait le blocage de la production d'énergie à partir des acides gras.

L'accumulation des acyls CoA inhibe également l'activité de la carnitine palmityltransférase (45, 332), ce mécanisme s'additionnant au précédent pour empêcher le métabolisme des acides gras à longue chaîne au cours de l'ischémie.

- Les acylcarnitine augmentent encore plus que les acyl CoA à l'intérieur du myocarde (292, 232) et paraissent inhiber de façon considérable les activités de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase de la membrane plasmique (258) et de la $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ du réticulum sarcoplasmique (1). Ceci pourrait bien contribuer et à la perte initiale de contractilité et à l'incapacité de restaurer une fonction contractile tout à fait normale après ischémie prolongée.

- Le taux des acides gras tissulaires ne varie pas au cours de l'ischémie.

- La carnitine : durant l'ischémie, les taux myocardiques de carnitine diminuent considérablement (283). SHUG et coll (292) ont montré qu'au bout de 10 minutes, il y avait réduction d'1/3 du contenu en carnitine, et après 30 minutes de la moitié. Il semble exister un net transfert de la carnitine du cytosol vers la matrice mitochondriale durant l'ischémie (176).

Chez le chien, l'administration préalable de carnitine par voie veineuse réduit le sus-décalage du segment ST observé après réduction du flux coronarien (318, 271, 116). LIEDTKE et NELLIS (200) ont montré que chez la souris, la carnitine n'améliorait pas les performances mécaniques du coeur ischémié, alors qu'elle les améliorait lorsque le coeur ischémié était perfusé par des acides gras libres en excès, probablement en modifiant les effets toxiques des métabolites des acides gras. L'isomère L était le plus actif.

THOMSEN et coll (306, 307) ont montré que l'administration probable de DL carnitine à des sujets angineux avec fonction ventriculaire correcte permettait d'augmenter la tolérance à la stimulation auriculaire, jugée sur l'augmentation de la fréquence cardiaque, du produit pression-fréquence et de la durée de la stimulation tolérée. Ces constatations suggèrent que la carnitine pourrait être un apport intéressant dans le traitement de l'insuffisance coronarienne.

Enfin, il faut noter que les taux sériques de carnitine sont normaux, au cours des infarctus myocardiques (90, 73).

5) Le myocarde anoxique :

Comme lors de l'ischémie, il existe dans l'anoxie myocardique une diminution du contenu en carnitine (292) et une diminution de la force contractile qui est restaurée par l'adjonction de carnitine (110).

6) Carnitine et troubles du rythme :

La carnitine pourrait posséder des propriétés anti-arythmiques intrinsèques comme le prouve son action préventive de la fibrillation auriculaire induite électriquement chez le chat (DI PALMA 92). Ces faits demandent confirmation chez l'homme, et le mécanisme en est totalement inconnu.

L'administration de carnitine réduit aussi le seuil de fibrillation ventriculaire chez le chien lors des arythmies induites par l'ischémie (FOLTS 116) ou par la perfusion d'acides gras libres en excès (KOTAKA (195)). Les données expérimentales suggèrent que la perfusion de carnitine en maintenant les taux tissulaires de carnitine, et donc en restaurant un métabolisme lipidique normal, rétablirait une fonction mitochondriale normale. Ceci expliquerait, au moins lors des arythmies induites par les acides gras libres, l'effet anti-arythmique (195).

7) Myocardiopathies induites par les anthracyclines :

L'administration de carnitine prévient les arythmies expérimentales aiguës induites par l'adriamycine chez le chien (VICK 317). Chez la souris, ALBERTS et coll (2) ont montré que la carnitine diminue significativement la mortalité aiguë pour les fortes doses d'adriamycine, et la mortalité retardée induite par les petites doses intermittentes, sans interférer avec l'activité anti-mitotique du produit et sans en augmenter la toxicité hématopoïétique. Mais GOLDSMITH et coll (135) n'ont pu, malgré l'administration de doses très importantes de carnitine, empêcher le développement d'une myocardiopathie et de lésions rénales chez des lapins traités par adriamycine.

Malgré ces données expérimentales contradictoires et du fait de la grande fréquence des myocardiopathies induites par les doses cumulées des anti-mitotiques du groupe anthracycline (adriamycine et Daunorubicine) des essais cliniques utilisant la carnitine sont en cours.

8) La myocardite diphtérique :

WITTELS et BRESSLER (330, 44) ont montré qu'il existait une surcharge lipidique importante lors de la myocardite diphtérique induite chez le cobaye, et que cette lésion morphologique correspondait à une déplétion marquée en carnitine et à une dépression de la vitesse d'oxydation des acides gras à longue chaîne, avec accumulation de triglycérides en excès. L'administration de L carnitine prolonge la survie des cobayes diphtériques, améliore la fonction ventriculaire gauche de ces animaux et des chiens diphtériques (70) et ramène à un niveau normal l'oxydation des acides gras (71).

Ces données pourraient déboucher sur des applications intéressantes en pathologie humaine.

C - Carnitine et diabète sucré :

Nous ne disposons actuellement que de données essentiellement expérimentales, et fragmentaires sur les modifications du métabolisme de la carnitine au cours du diabète sucré.

Chez le rat dont le diabète est induit par l'alloxane, le pool total et le contenu musculaire en carnitine est diminué, alors que l'excrétion urinaire sous forme de β méthylcholine augmente (222). Si ces rats sont traités par l'insuline, les valeurs des différents paramètres retournent à la normale. Toujours chez le rat traité par l'alloxane ou soumis à un jeûne prolongé, le contenu hépatique en carnitine augmente (MAC GARRY et coll (208)), ce qui stimulerait la formation de corps cétoniques. La diminution de la carnitine musculaire n'a cependant pas été retrouvée chez le mouton (298).

Les données chez l'homme sont encore plus ténues : BOHMER et Coll (31) ont trouvé des taux normaux de carnitine sérique chez 16 diabétiques insulino-dépendants et chez 6 diabétiques non insulino-dépendants. Mais GENUTH et HOPPEL (131) trouvent des taux significativement plus bas chez les diabétiques acido-cétosiques que chez les diabétiques cétosiques et les sujets normaux, alors que les taux d'acylcarnitine à longue et courte chaînes étaient plus hauts. Le traitement insulinique corrige ces variations. Enfin il faut noter que dans un cas de déficit musculaire en carnitine (MARKESBERY et coll (217)) est signalé l'apparition à 61 ans d'un diabète nécessitant une insulino-thérapie, mais il s'agit très vraisemblablement d'une coïncidence.

L'ensemble des données expérimentales et humaines ne permet donc pas encore de donner une vue cohérente des modifications du métabolisme de la carnitine au cours du diabète sucré.

D - Carnitine et insuffisance rénale :

Il existe chez l'insuffisant rénal non dialysé une augmentation des taux sériques de carnitine pour BÖHMER et coll (31), CHEN et LINCOLN (73) mais non pour DIMAURO et coll (90).

Chez l'insuffisant rénal hémodialysé BOHMER (31) note des taux discrètement abaissés avant la séance d'épuration, alors que BATTISTELLA (18) les trouve normaux chez l'homme et bas chez la femme. Les valeurs trouvées après la dialyse sont extrêmement basses (26 % des valeurs de référence dans l'étude de BOHMER). Après la dialyse les taux augmentent d'abord rapidement puis plus lentement.

Plus récemment, BÖHMER (34) a mis en évidence une réduction du taux de carnitine musculaire à environ 10 % des taux témoins chez 8 des 9 insuffisants rénaux soumis à une biopsie musculaire avant et après dialyse. Il n'existe d'ailleurs pas, sauf dans un cas de différence très significative entre les résultats, des prélèvements avant et après dialyse. Par contre chez 5 patients les concentrations plasmatiques en carnitine étaient augmentées alors que les taux musculaires étaient réduits. BOHMER suggère qu'il existe en plus de la perte excessive de carnitine au cours de la dialyse, une atteinte du mécanisme actif de captation de la carnitine par la cellule musculaire, et que d'autre part, doit exister un déficit en carnitine du myocarde, qui participerait à la pathogénie des myocardiopathies bien souvent terminales des insuffisants rénaux. Il semble donc y avoir là encore une voie thérapeutique intéressante.

E - Carnitine et hyperlipoprotéïnémie de type IV :

MAESBASHI et coll (216) étudiant l'effet de l'administration de D.L. carnitine chez des patients atteints d'une hypertriglycéridémie de type IV observent une réduction très significative de la triglycéridémie tant que dure l'administration de carnitine, alors que les taux sériques de cholestérol ne sont pas modifiés. BOUGNERES (36) a fait les mêmes constatations chez 7 patients (7 insuffisants rénaux dont une diabétique insulino-dépendante).

Sur le plan expérimental, KÄHO EN (185) note chez le rat Wistar traité par clofibrate une augmentation importante des concentrations plasmatiques et hépatiques en carnitine alors qu'elle est peu marquée dans le muscle cardiaque et nulle dans le muscle squelettique. Le pool total de carnitine est également augmenté.

Ces faits suggèrent que la carnitine est un traitement efficace de l'hyperlipoprotéïnémie de type IV. Le mécanisme reste imprécis : soit augmentation de l'utilisation des acides gras, soit existence d'un déficit en carnitine dans ces hyperlipoprotéïnémies de type IV.

F - La maladie des vomissements Jamaïcains :

La maladie des vomissements de la Jamaïque est une maladie rare associant cliniquement nausées, vomissements, hypoglycémie sévère avec convulsion, coma et mort en l'absence de traitement par sérum glucosé intra-veineux, et anatomiquement par une dégénérescence graisseuse des viscères (227). Elle est due à l'absorption du fruit non mûr de l'arbre ackee (*Blighia sapida*). Ce fruit contient un acide aminé inhabituel, l'hypoglycine A qui est responsable par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'acétate de méthylènenecyclopropyle, des symptômes (302). BRESSLER et coll (46) ont montré que l'hypoglycine A déprime l'oxydation des acides gras et l'activité de la carnitine palmityltransférase. L'addition de carnitine restaure in vitro la vitesse normale d'oxydation des acides gras, et in vivo empêche la survenue de l'hypoglycémie.

Le mécanisme d'action de l'acétate de méthylènenecyclopropyl paraît être le suivant : ce métabolite, diminuant la β oxydation des acides gras, crée une diminution de la néoglucogénèse, car les acides gras en excès inhibent certaines étapes de la néoglycogénèse et parce que l'acétyl CoA (produit de la β oxydation) est nécessaire pour activer au contraire certaines de ces étapes. L'hypoglycémie survient après déplétion des réserves hépatiques en glycogène.

Il semble donc que la maladie des vomissements Jamaïcains réalise une situation physio-pathologique comparable à celle observée dans les déficits systémiques en carnitine.

G - Le syndrome de REYE :

Il s'agit d'une entité clinico-pathologique décrite par REYE en 1963 (267) et se présentant habituellement comme une encéphalopathie avec dysfonction hépatique chez l'enfant. Les données biologiques comprennent une hypoglycémie sévère, une ammoniémie, des transaminases élevées et un taux de prothrombine effondré. Les constatations anatomiques montrent une dégénérescence graisseuse des viscères avec accumulation de triglycérides qui présentent de nombreuses analogies avec la surcharge lipidique trouvée dans les déficits systémiques en carnitine (52, 259).

GLASGOW et CHASE en 1975 (133) étudient chez le rat l'effet de l'injection intra-péritonéale répété d'acide 4 - penténoïque, un analogue de l'hypoglycine A, et constatent la survenue d'une hypoglycémie, d'une élévation de l'urée sanguine, et d'une dégénérescence graisseuse hépatique, constatations similaires à celles faites dans le syndrome de REYE. Or, comme l'hypoglycine A, l'acide 4 - Penténoïque déprime l'activité de la carnitine palmityltransférase. D'où l'hypothèse d'un désordre du métabolisme de la carnitine dans ce syndrome.

Cependant WILLNER et coll (324) mesurant les taux de carnitine tissulaire hépatique et du muscle squelettique, et l'activité carnitine palmityltransférase musculaire au cours et 6 mois après la guérison d'un syndrome de REYE chez 6 enfants ne trouvent aucune anomalie. De même GLASGOW (134) trouve des taux musculaires de carnitine normaux dans 3 cas de syndrome de REYE.

Ainsi, bien que soit grande la similitude entre les symptômes observés dans les déficits généralisés en carnitine et le syndrome de REYE (134, 188) et également la maladie des vomissements Jamaïcains, il s'agit de maladies différentes, et il ne semble pas qu'une anomalie congénitale du métabolisme de la carnitine prédispose au Reye (324).

H - Carnitine et malnutrition :

Les auteurs français avaient montré entre 1955 et 1960 l'effet bénéfique de la carnitine administrée par voie orale sur la croissance pondérale des nourrissons et des enfants hypotrophiques (60, 95) ; mais il s'agissait bien entendu d'essais thérapeutiques non contrôlés.

Cependant, il semble que les taux sériques pourraient être un bon index de l'état nutritionnel chez l'homme (227).

I - Carnitine et cirrhose hépatique :

RUDMAN et coll (274) mesurant les taux sériques de carnitine chez 16 sujets normaux et 247 patients répartis en 16 groupes de maladie ne mirent en évidence une hypocarnitinémie significative que dans le groupe des cirrhotiques (36 sujets). Cependant sur ces 36 patients cirrhotiques, seuls 14 avaient des taux anormalement bas de carnitine. L'étude diététique montra que chez les 6 de ces patients hypocarnitinémiques anorexiques explorés, l'apport au cours de l'alimentation spontanée de carnitine et de ses précurseurs lysine et méthionine était réduit à environ 5 à 15 % des quantités amenées par une alimentation normale.

Lorsque ces 6 cirrhotiques recevaient un régime riche en lysine et en méthionine, mais dénué de carnitine, les taux sériques de carnitine tombaient de 50 % à 25 % de la normale et l'excrétion urinaire s'effondrait, alors que les sujets normaux étudiés avec le même protocole maintenaient des taux sériques et une excrétion urinaire normale.

Enfin, l'étude des concentrations post-mortem de carnitine dans le foie, le muscle, le coeur, le rein et le cerveau de 7 cirrhotiques hypocarnitinémiques qui moururent au cours de l'hospitalisation, montra des valeurs de l'ordre de 30 % de celles observées chez des patients décédés d'une maladie aiguë non hépatique ayant duré moins de 3 jours.

Ces auteurs concluent que la déplétion en carnitine est commune chez les patients hospitalisés pour cirrhose avancée, et que ceci résulte de 2 facteurs :

- L'apport insuffisant dans l'alimentation naturelle du cirrhotique, et ceci du fait de l'anorexie, de carnitine et de ses précurseurs dans la biosynthèse endogène : la lysine et la méthionine.

- La perte de la capacité par le foie du cirrhotique à synthétiser la carnitine à partir de la lysine et de la méthionine.

Cette dernière conclusion est discutable puisque RUDMAN et coll n'ont étudié ni l'absorption digestive de la carnitine, ni l'activité de la 4 - triméthylaminobutyrate hydroxylase hépatique, c'est à dire la capacité du foie cirrhotique à convertir la gamme - butyrobétaine en carnitine.

De plus les autres données dont nous disposons sur les relations entre cirrhose hépatique et métabolisme de la carnitine sont contradictoires : CHEN et LINCOLN (73) trouvent en effet des taux sériques de carnitine élevés dans 4 des 7 cas de cirrhose hépatique qu'ils ont étudiés, et DI MAURO et coll (90) ne retrouvent cette élévation que dans un cas sur onze.

Il faut enfin rappeler que BODE et coll (30) avaient observé après administration aiguë d'éthanol chez le rat, une augmentation de la concentration en carnitine hépatique.

L'ensemble de ces études est donc difficilement interprétable et mérite des investigations plus approfondies.

J - Carnitine et pathologie diverse :

DI MAURO (90) note dans 17 sur 21 cas de myoglobininurie non précisée une élévation de la carnitine sérique et fait de la carnitinémie un index de la destruction musculaire en clinique humaine.

Enfin BÖHMER (31) note un abaissement des taux sériques dans les 6 cas de myotonie congénitale étudiés, abaissement dont le mécanisme n'est pas clair. En effet dans 2 cas cités par ENGEL (102) les taux musculaires étaient normaux.

Par contre les taux sériques bas constatés par cet auteur dans la maladie de Crohn, dans l'anorexie mentale et dans quelques cas de malabsorption sont à relier à la malnutrition. Cependant RUDMAN et coll (274) trouvent des taux sériques normaux dans leur série de 9 iléites régionales de Crohn.

- CHAPITRE VI -

DISCUSSION

Nous rapportons donc, et la revue de la littérature que nous avons faite le confirme, les 11 premières observations connues de l'association d'une myocardiopathie primitive non obstructive à forme dilatée et d'un déficit le plus souvent modéré en enzyme carnitine palmityltransférase dans le muscle squelettique. La discussion portera sur les aspects étiologiques, cliniques et para-cliniques de cette entité, avant d'envisager la physiopathologie et les voies thérapeutiques possibles. Nous ne reprendrons pas tous les éléments envisagés auparavant, mais nous soulignerons les points qui nous paraissent importants.

I - LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

Il existe dans cette forme à expression myocardique une atteinte presque égale des 2 sexes (6 sujets de sexe masculin pour 5 de sexe féminin), alors qu'une très nette prépondérance masculine est retrouvée dans les formes à expression musculaire (15/18) et les formes associant encéphalopathie convulsivante et hypotonie.

Une notion familiale n'est retrouvée que 2 fois (les 2 frères correspondent à nos observations 7 et 8). Cette fréquence est comparable à celle notée dans les formes musculaires ; au contraire, la forme encéphalopathique est de toute évidence récessive autosomique (atteinte de 2 frères et d'1 frère et d'1 soeur dans deux familles différentes).

L'étude de l'origine ethnique n'apporte guère de renseignements : 3 de nos enfants sont d'origine française, 1 d'origine algérienne, 1 d'origine portugaise. Chez les adultes répartition à peu près similaire avec 3 patients d'origine française, 2 d'origine algérienne et 1 d'origine portugaise.

Il existait 2 fois un éthylisme important avec dans un cas, constatation sur la biopsie d'une cirrhose hépatique. Or, la surcharge lipidique des fibres myocardiques paraît être un des aspects histochimiques et ultra-structuraux les plus évocateurs de myocardiopathie éthylique (114, 145). Il existe, nous l'avons vu au chapitre précédent, un déficit généralisé en carnitine atteignant muscle, coeur, cerveau et rein, chez les sujets décédés en état de cirrhose avancée. Ce n'était pas le cas de l'un de nos 2 patients (l'autre n'ayant pas eu de biopsie musculaire), qui avait même des taux musculaires de carnitine franchement élevés. Les relations entre l'administration chronique d'alcool et le métabolisme cardiaque des acides gras reste à préciser par des études ultérieures.

Enfin, l'affection peut s'observer dans toutes les tranches d'âge puisque le moment d'apparition des premiers symptômes varie de l'âge de 3 mois à 57 ans.

II - LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES.

Rien sur le plan clinique ne permet d'isoler nos observations des autres myocardiopathies primitives non obstructives. Deux points importants sont cependant à discuter :

- On ne retrouve que dans un cas un symptôme clinique d'origine musculaire, à savoir une amyotrophie des ceintures. L'étude électro-myographique n'a pu être réalisée que 6 fois, et montrait un aspect normal 3 fois, et dans les 3 autres cas un aspect d'atteinte neurogène discrète. Ces 3 observations correspondaient d'une part au patient présentant une amyotrophie et d'autre part aux deux patients alcooliques qui avaient donc toute probabilité d'avoir une neuropathie périphérique d'origine éthylique infra-clinique. Ces faits soulignent la valeur de la biopsie musculaire dans la mise en évidence d'une atteinte infra-clinique du muscle squelettique dans les myocardiopathies d'apparence primitive.

- Une de nos enfants présentait une ichthyose généralisée, mais d'apparition secondaire à l'âge de 7 ans et 3 mois, dans un contexte de grande insuffisance cardiaque globale terminale. CHANARIN et coll (72, 296, 213) et MIRANDA (224, 159, 223) ont également observé une ichthyose généralisée, le premier dans une observation de surcharge lipidique généralisée totalement asymptomatique avec taux sériques de carnitine normaux, l'autre dans un cas identique, mais accompagné de faiblesse musculaire progressive, avec taux musculaires de carnitine et activité carnitine palmityltransférase normales. Mais dans les deux cas il s'agissait d'une ichthyose congénitale.

Il n'existe également aucune particularité biologique dans ces observations.

III - DISCUSSION PHYSIOPATHOLOGIQUE.

Nous ne reviendrons sur les résultats anatomopathologiques que pour souligner deux points :

- La surcharge lipidique du muscle apparaît bien, dans l'état actuel de nos connaissances, être primitive puisqu'on ne retrouve pas (sauf dans deux cas) les étiologies connues pour donner un tel aspect, à savoir l'éthylisme chronique, les hypercorticismes et les traitements corticostéroïdes prolongés.

- L'existence d'une surcharge lipidique du myocarde, réalisant une véritable myocardiopathie lipidique, n'a pu être prouvée que dans deux cas par biopsie endomyocardique. Dans ces deux cas, la surcharge lipidique était beaucoup plus importante que dans le muscle squelettique, et intéressait les deux types de fibres. Il y a tout lieu de penser que cette surcharge lipidique myocardique existe bien dans nos autres observations, mais ceci mérite d'être vérifié, et souligne l'intérêt de la biopsie endomyocardique, avec étude histochimique et ultra-structurale dans la compréhension des myocardiopathies primitives non obstructives. Une des limites de cet examen, réalisable dans de bonnes conditions de sécurité même chez l'enfant (211, 204) reste l'exiguïté des prélèvements qui ne permettent pas une étude aussi complète que souhaitable. Enfin, on peut suggérer que l'importance de la surcharge lipidique myocardique explique le caractère myocardiopathique clinique pur sans atteinte musculaire périphérique.

L'étude des résultats de l'exploration du métabolisme de la carnitine met en évidence un déficit en carnitine palmityl transférase modéré dans 6 cas et majeur dans 4 cas, (une observation n'ayant pas eu de dosage). Qu'un tel déficit en une enzyme essentielle dans le catabolisme mitochondrial des acides gras puisse être à l'origine d'une atteinte fonctionnelle du myocarde n'est pas étonnant. En effet l'utilisation des acides gras comme source d'énergie par le cœur est connue depuis longtemps (CRUICKSHANK 1936 (80)) et confirmée par de nombreux travaux ultérieurs (140, 25, 58, 291, 238, 231, 322, 13). Sont également utilisés les hydrates de carbone, (glucose, lactate, pyruvate et glycogène) les corps cétoniques et les acides aminés. Les 2 sources majeurs sont les lipides et les hydrates de carbone,

et lorsque les deux substrats sont présents, dans les conditions normales, les acides gras sont utilisés de préférence au glucose (231). Au contraire le myocarde en état d'anoxie ne peut utiliser que le glucose et le glycogène qui sont métabolisables par la voie d'EMBDEN-MEYERHOF. Dans les conditions normales, l'oxydation des acides gras fournit donc la majeure partie de l'énergie que requiert le myocarde, et la diminution de l'activité des carnitine palmityltransférases entraîne en conséquence un déficit énergétique, avec accumulation des acides gras dans le cytoplasme. Ces acides gras seront transformés pour la plus grande partie en triglycérides, ce qui explique l'aspect de surcharge lipidique des biopsies myocardiques (et musculaires).

Un certain nombre de questions physiopathologiques restent posées, auxquelles nous ne pouvons apporter que des réponses partielles :

1) Pourquoi existe-t-il des traductions cliniques aussi diverses dans cette anomalie du métabolisme de la carnitine :

L'explication du respect du myocarde dans les formes à expression musculaire intermittente, et du respect fonctionnel musculaire dans les formes à expression clinique myocardique pourrait passer par des niveaux d'activité enzymatique différents dans les deux organes, mais ceci reste à déterminer par l'étude systématique des activités palmityltransférases myocardiques, ce qui, nous l'avons vu, pose encore des problèmes techniques (importance des échantillons nécessaires). Un argument contre cette théorie est que les niveaux d'activité CPT sont peu différents dans nos observations et dans les formes à expression musculaire paroxystique.

2) S'agit-il d'un déficit primaire en CPT ou d'un déficit acquis ?

Le début extrêmement précoce, dans les premiers mois de la vie dans certaines de nos observations, nous autorise à présumer le caractère primaire du déficit enzymatique dans nos cas enfants. En ce qui concerne les cas adultes, la réponse est plus difficile. On retrouve chez 2 de nos adultes la notion d'un éthylisme chronique, qui peut entraîner une surcharge lipidique des fibres musculaires squelettiques et myocardiques. Dans les quatre autres cas, on ne retrouve pas cette notion et la surcharge lipidique apparaît primitive. Si des arguments purement expérimentaux (285, 307) montrent l'existence possible d'un déficit en carnitine (et non en CPT) dans les insuffisances cardiaques d'origine non ischémique mais ceci toujours en des circonstances très particulières (surcharge à l'éjection ventriculaire gauche chez le cobaye, et myocardiopathie génétique du hamster Bio 8262), l'étude des taux de carnitine et de CPT musculaires de trois malades porteurs d'une myocardiopathie primitive, mais ne présentant pas de surcharge lipidique du muscle squelettique, ne montra pas d'anomalies. Afin de pouvoir trancher entre caractère primitif et secondaire du déficit en CPT, il est nécessaire d'étendre une étude du métabolisme de la carnitine à toutes les myocardiopathies non obstructives d'apparence primitive.

Il faut noter dans un de nos cas (n° 10) d'évolution d'ailleurs peu sévère, l'existence d'un déficit associé en carnitine et en carnitine palmityltransférase musculaire, ce qui n'a jamais été rapporté précédemment et constitue une nouvelle entité dans ces troubles du métabolisme de la carnitine. Cette constatation s'oppose à l'hypothèse que nous avons faite qu'une élévation du taux du substrat carnitine, constatée dans les autres cas adultes, aurait pu compenser pendant quelques décennies le déficit enzymatique.

Enfin, l'importance du déficit n'est pas corrélée à l'évolution, ce qui est schématisé sur le tableau X. Dans le tableau, l'évolution a été qualifiée de :

- Peu sévère, quand après traitement de l'épisode initial, et sous traitement digitalo-diurétique modéré, toute symptomatologie fonctionnelle et clinique a disparu, et ce avec un recul d'au moins 2 ans. Ces patients sont grossièrement au stade II de la New-York Heart Association. (NYHA).

- Stable, quand il persiste une dyspnée stade II et/ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque modérée.
- Sévère, quand il persiste une dyspnée stade III - IV.

Cas n°	DEFICIT en CPT			EVOLUTION
	I	II	I + II	
1			modéré	stable
3			modéré	peu sévère
6			modéré	peu sévère
11			majeur	sévère
7		modéré		décès.
5		majeur		décès
9		majeur		décès
10		majeur		peu sévère
4	modéré			peu sévère
8	modéré			stable
2		non recherché		stable

TABLEAU X

Cependant les trois décès observés le sont dans les déficits supposés en carnitine palmityltransférase II. Il semble que ces déficits en CPT II soient donc plus sévères de pronostic, et ceci indépendamment de leur importance. Mais il ne s'agit que d'une impression sans valeur statistique.

Pour terminer il n'existe aucune corrélation entre l'âge de début des symptômes et la gravité de l'évolution.

IV - DISCUSSION THERAPEUTIQUE.

La carnitine sous forme D.L. a été prescrite dans neuf de nos observations, à des posologies variant entre 45 et 180 mg/kg et par jour. (tableau XI).

Elle n'a eu aucun effet dans 4 cas et a entraîné une amélioration peu discutable dans 2 cas. Dans les 3 autres cas, son efficacité est discutable puisqu'il existait avant sa prescription déjà une amélioration ou une stabilisation sous traitement digitalo-diurétique. Rien ne permet d'éliminer une contribution de la supplémentation en carnitine à la poursuite de l'amélioration ou de la stabilisation.

- TABLEAU XI -RESULTATS DU TRAITEMENT PAR D.L. CARNITINE

Cas n°	DOSES DE * DL CARNITINE	SUIVI SOUS CARNITINE	RESULTATS
1	100 mg/kg/j	19 mois	Amélioration
2	100 mg/kg/j	23 mois	Amélioration
3	100 mg/kg/j	25 mois	Discutables
4	- **	34 mois	
5	180 mg/kg/j	3 mois	Décès
6	60 mg/kg/j	16 mois	Discutables
7	50 mg/kg/j	14 mois	Décès
8	45 mg/kg/j	18 mois	Discutables
9	100 mg/kg/j	2 mois	Décès
10	-	6 ans	
11	45 mg/kg/j	11 mois	Aucun effet

* Les doses de D.L. carnitine prescrites sont exprimées en mg par kg de poids corporel et par jour.

** Le symbole - signifie non traité par carnitine.

Les mauvais résultats observés sont peut-être imputables dans 3 cas à l'insuffisance de posologie (comprise entre 45 et 60 mg/kg/j). Cependant, cette posologie est supérieure aux posologies prescrites en général dans les déficits en carnitine et rapportées dans la littérature sauf dans un cas (6). L'augmentation de la posologie à 180 mg/kg/j a bien été tolérée dans un cas, mais sans entraîner plus d'efficacité. Ces doses élevées de carnitine ne semblent pas sans danger potentiel puisque récemment ont été décrit des épisodes myasthéniques au cours de traitement d'hémodialysés chroniques en vue de faire baisser leur triglycérides (83, 19). Ceci est en relation avec l'effet acétylcholine-like de la carnitine et de l'acétylcarnitine (29) et bien expliqué par l'analogie structurale entre choline et carnitine.

Il est intéressant de noter chez un de nos patients la normalisation des activités carnitine palmityltransférase musculaires après 10 mois de traitement par carnitine (cf. tableau III p) qui fait discuter deux mécanismes :

- 1) L'induction enzymatique par stimulation directe de la biosynthèse ou dérégulation induites par l'augmentation de substrat.
- 2) L'induction enzymatique par modification allostérique de l'enzyme par le substrat.

Ce résultat nous pousse à continuer ce traitement par carnitine, qui est le seul traitement à visée étiopathogénique dont nous disposons à l'heure actuelle. Cependant dans les déficits en carnitine, s'est révélé également efficace le traitement gluco-corticoïde, qui pourrait agir (MOLSTAD et BOHMER (228) en stimulant le transport déficient de la carnitine à l'intérieur de la cellule.

L'adjonction de corticoïdes à la carnitine pourrait être un appoint intéressant dans les déficits associés en carnitine et en carnitine palmityltransférase.

Enfin, une dernière voie thérapeutique pourrait être l'utilisation de la L. carnitine, isomère naturel de la carnitine qui pourrait être plus actif. Cependant ANGELINI (8) ayant traité un patient atteint d'un déficit généralisé en carnitine successivement par D.L. puis par L. carnitine ne rapporte pas de changement dans l'évolution.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté 11 observations de surcharge lipidique avec déficit en enzyme palmitylcarnitine transférase dans le muscle squelettique de 5 enfants et 6 adultes porteurs d'une myocardopathie non obstructive à forme dilatée d'apparence primitive. Il n'existait cliniquement que dans 1 cas des symptômes pouvant évoquer une myopathie. Il s'agit apparemment d'une forme nouvelle des déficits en carnitine palmityltransférase puisque les formes précédemment décrites avaient soit une expression musculaire, soit une expression mixte associant encéphalopathie convulsive et hypotonie musculaire et ne comportaient pas à l'évidence d'atteinte cardiaque.

La surcharge lipidique a pu être retrouvée dans 2 biopsies myocardiques et ce avec une importance bien plus grande que dans le muscle squelettique, ce qui présume de l'identité du mécanisme lésionnel du muscle squelettique et du myocarde, à savoir le déficit en carnitine palmityltransférase, et nous fait proposer pour désigner cette nouvelle entité anatomo-clinique, le terme de myocardopathie lipidique avec déficit en carnitine palmityltransférase.

L'analyse des résultats des activités carnitine palmityltransférase permet de penser qu'il existe 3 aspects biochimiques différents dans ces myocardopathies :

- Les déficits associés des 2 carnitine palmityltransférases I et II.
- Les déficits isolés en CPT I ou en CPT II,

mais des études ultérieures sont nécessaires pour affirmer cette hypothèse.

La revue de la littérature en ce qui concerne les déficits musculaires en carnitine palmityltransférase révèle une grande hétérogénéité dans l'expression clinique, et suggère que le démantèlement de cette anomalie n'est pas terminé.

L'essai d'un traitement par la carnitine a pu être réalisé 9 fois. Les résultats en sont peu concluants mais la normalisation dans 1 cas des activités carnitine palmityltransférase musculaires après 10 mois de traitement par carnitine, indiquent qu'il faut persévérer dans cette voie thérapeutique.

L'ensemble des données recueillies au cours de ce travail supporte l'hypothèse qu'un certain nombre de myocardopathies d'apparence primitive sont dues à un trouble primaire du métabolisme mitochondrial des acides gras : le déficit en carnitine palmityltransférase.

Il peut exister une atteinte cardiaque dans 2 autres anomalies connues de ce métabolisme : le déficit généralisé en carnitine, et le déficit musculaire en carnitine, mais elle survient toujours dans un contexte de myopathie clinique.

Enfin il nous paraît primordial que l'étude de toute myocardiopathie d'apparence primitive comporte :

- une biopsie musculaire avec étude histochimique, histoenzymologique et ultrastructurale ;

- un dosage de la carnitine sérique et musculaire et des activités carnitine palmityltransférase et pyruvate décarboxylase musculaires même si l'examen histologique n'a pas révélé de surcharge lipidique,

ceci afin d'identifier la fréquence et les mécanismes exacts des myocardiopathies lipidiques et de mieux les comprendre.

Le Président de la Thèse,

Professeur J. NORMAND.

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 8 SEPTEMBRE 1980

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

Professeur R. MORNEX

Professeur D. GERMAIN

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - ADAMS R.J. , COHEN D.W. , GUPTES , JOHNSON J.D. , WALLICK E.T, WANG T , SCHWARTS A.
 In vitro effets of palmityl carnitine on cardiac plasma membrane Na, K - ATPase and Ca² + transport.
 J. Biol. chem , 1979, 254, 12404 - 12410.

- 2 - ALBERTS D.S. , PENG Y. , MOON T.
 Carnitine prévention of adriamycin toxicity in mice.
 Biomed. Express, 1978 , 29 , 265.

- 3 - ALEXANDER C.S.
 Idiopatie heart disease.
 II Electron microscopic examination of myocardial biopsy specimens in alcoholic heart disease.
 Am. J. med , 1966 , 41 , 229 - 234.

- 4 - ALEXANDER C.S.
 Electron microscopic observations in alcoholic heart disease
 Brit , Heart J , 1967 , 29 , 200 - 206.

- 5 - ALMOG C. , FRIED K, REIF R. , ZIEGHELBOIM J. , and LEWINSOHN G.
 Autosomal recessive lipid storage myopathy (probable carnitine déficiency).
 Journal of médical genetics, 1979 , 16 , 435. 438.

- 6 - ANGELINI C.
 Carnitine deficiency.
 Lancet, 1975 , 2 , 554.

- 7 - ANGELINI C. , LUCKE M.S. , CANTARUTTI F.
 Carnitine deficiency of skelettal muscle, report of a treated case.
 Neurology, 1976 , 26 , 633 - 637.

- 8 - ANGELINI C. , GOVONI E. , BRAGAGLIA M.M. , VERGANI L.
 Carnitine deficiency: acute post partum crisis.
 Ann Neurol, 1978 , 4 , 558.

- 9 - ANDERSEN D.H. , KELLY J.
Endocardial fibroelastosis associated with congenital malformations of the heart.
Pediatrics, 1956 , 18 , 513.
- 10 - ASKANAS V. , et ENGEL W.K.
Distinct subtypes of type I fibres of human skeletal muscle.
Neurology, 1975, 25 , 879 - 887.
- 11 - AUZEPEY Ph. , GROSGOGEAT Y , BOUSQUET O.
Etiologie des myocardiopathies chroniques non obstructives de l'adulte.
Rev. Prat. 1970 , 20, 167 - 172.
- 12 - AYUTHYA P.S.N. , JAYAVASU J. , PONGPANICH B.
Coxsackie group B virus and primary myocardial disease in infants and children.
Am. Heart. J. 1974 , 88 , 311.
- 13 - BALLARD F.B. , DAWFORD W.H. , NAEGLE S , BING R.J.
Myocardial métabolism of fatty acid.
J. Clin. Invest. 1961 , 39 , 717.
- 14 - BANK W.J. , DI MAURO S. , BONILLA E.
Hereditary myoglobinuria and disorder of lipid metabolism due to the absence of carnitine palmityl transférase.
Neurology, 1974, 24, 351 - 352. (abstract).
- 15 - BANK W.J. , DI MAURO S. , BONILLA E. , CAPUZZI D.M. , ROWLAND L.P.
A disorder of muscle lipid metabolism and myoglobinuria. Absence of carnitine palmityl transférase.
New England Journal of Med, 1975, 292, 443 - 449.
- 16 - BANK W.J. , SCHOTLAND D.L. , CAPUZZI D.M. and MORRISON AM.
Muscle carnitine deficiency, fat mobilization and keto-acidosis.
J. Neuropath. Exp. Neurol, 1976, 35, 373.
- 17 - BARAKAT H
Studies of fatty acid oxidation in homogenats of the cardiomyopathic hamster.
Life. Science , 1978 , 23, 1835 - 1840.
- 18 - BATTISTELLA P.A. , ANGELINI C. , VERGANI L. , BERTOLOZI M. , LORENZI S.
Carnitine deficiency induced during hemodialysis
Lancet, 1978 , 1 (8070) , 939.

- 19 - BAZZATO G., MEZZINA C. , CIMAN M., GUARNIERI G.
Myasthenia-like syndrome associated with carnitine in patients on long term hemodialysis.
Lancet, 1979, 1, 1041 - 1042.
- 20 - BECKETT E.B., BOURNE G.H.
Some observations on normal and pathological human muscle, using a combined Mc Manus périodic acid-schiff reaction and sudan black on gelatine section
Acta. Anat. 1958 , 34 , 111.
- 21 - BENGTSSON E.
Myocarditis. and cardiomyopathy clinical aspects.
Cardiologia, 1968, 52, 97.
- 22 - BERTORINI T., YEH Y.Y., TREVISAN C., STADLAN E., SABESIN S., DI MAURO S.
Carnitine palmityltransfêrase deficiency : myoglobinuria and respiratory failure.
Neurol. 1980, 30, 263 - 271.
- 23 - BERTRAND Ed.
Rapport entre myocardites aiguës et myocardiopathies chroniques paraissant primitives.
Coeur et Med. Interne, 1973, 12 , 221 - 226.
- 24 - BIEBER L.L., MARKWELL M., BLAIR M., HELMRATH. TA.
Studies on the development of carnitine palmityltransferase and fatty acid oxidation in liver mitochondria of neonatals pigs.
Biochim. Biophys. Acta, 1973, 326, 145 - 154.
- 25 - BING RJ.
Cardiac metabolism.
Physiol. Rev. 1965 , 45 , 171.
- 26 - BLASS J.P., AVIGAN J., UHLENDORF B.W.
A deficit in pyruvate decarboxylase in a child with an intermittent movement disorder.
J. Clin. Invest. 1970 , 49 , 423 - 432.
- 27 - BLASS J.P. , KARK R.A.P. , ENGEL W.K.
Clinical studies of a patient with pyruvate decarboxylase deficiency.
Arch. Neurol. 1971 , 25 , 449 - 460.
- 28 - BLASS J.P, LONSDALE D., UHLENDORF B., HOME.
Intermittent ataxia with pyruvate decarboxylase deficiency.
Lancet, 1971, 19 , 1302.

- 29 - BLUM K., SEIFTER E., SEIFTER J.

The pharmacology of d - and l - carnitine and l - acétyl carnitine : comparizon with choline and acetylcholine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971, 178, 331 - 338.

- 30 - BODE C. and al.

Effects of ethanol on free coenzyme A, free carnitine and their fatty acid esters in rat livers.

Biochim. Biophys. Acta. 1970, 210, 448 - 455.

- 31 - BÖHMER T., RYDNING A., SOLBERG H.E.

Carnitine levels in human serum in health and disease.

Clin. Chim. Acta. 1974, 57, 55 - 61.

- 32 - BÖHMER T., HANSSON V.

Androgen - dependent accumulation of carniti ne by rat epididymis after injection of 3 H buryrobetaine in vivo.

Mol. Cell. Endocrinol. 1975, 3, 103 - 116.

- 33 - BÖHMER T., EIKLID K., JOHSEN J.

Carnitine uptake into human heart cells · in culture.

Biochim. Biophys. Acta. 1977, 465, 627 - 633.

- 34 - BÖHMER T., BERGREM H., EIDLID K.

Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure.

Lancet, 1978, 1, 126 - 128.

- 35 - BOUDIN G., MIKOL J., GUILLARD A., ENGEL A.G.

Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle heart, liver, and kidney.

J. Neurol. Sci, 1976, 30, 313.

- 36 - BOUGNERES P.F.

Hypolipaemic effect of carnitine in uraemic patients.

Lancet, 1979, 1, 1401 - 1402.

- 37 - BOUGNERES P.F., SAUDUBRAY J.M., MARSAC C., BERNARD O., ODIEVRE M., GIRARD J.R.

Decreased kitogenesis due to deficiency of hepatic carnitine acyltransférase.

New Engl. J. Med, 1980, 302, 123.

- 38 - BRADLEY W.G., HUDGSON P., GARDNER - MEDWIN D., WALTON J.W.

Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skelettal muscle.

Lancet, 1969, 1, 495 - 498.

- 39 - BRADLEY W.G., JENKISON M., PARK D.C., HUDGSON P., GARDNER-MEDWIN D., PENNINGTON R.J.T. and WALTON J.N.
A myopathy associated with lipid storage.
J. Neurol. Sci. 1972, 16, 137 - 154.
- 40 - BRADLEY W.G., TOMLUNSON B.E., HARDY M.
Further studies of mitochondrial and lipid storage myopathies.
J. Neurol. Sci. 1978, 35, 201.
- 41 - BREMER J.
Carnitine precursors in the rat.
Biochim. Biophys. Acta, 1962, 57, 327 - 335.
- 42 - BREMER J.
Carnitine in intermediary metabolism : reversible acetylation of carnitine by mitochondria.
J. Biol. Chem. 1962, 237, 3628 - 3639.
- 43 - BREMER J.
Carnitine in intermediary metabolism. The biosynthesis of palmityl carnitine by cells subfractions.
J. Biol. Chem. 1963, 238, 2774 - 2779.
- 44 - BRESSLER R., WITTELS B.
The effect of diphtheria toxin on carnitine metabolism in the heart.
Biochim. Biophys. Acta, 1965, 104, 39 - 45.
- 45 - BREMER J., NORUM K.R.
The mechanism of substrate inhibitor of palmityl coenzyme A ; carnitine palmityl transferase by palmitylcoenzyme A.
J. Biol. Chem. 1967, 242, 1744 - 1755.
- 46 - BRESSLER R., CORREDOR C., BRENDEN K.
Hypoglycin and hypoglycin.- like compounds.
Pharmacol. Rev. 1969, 21, 105.
- 47 - BRESSLER R.
Carnitine and the twins.
New. Engl. J. of. Med. 1970, 282, 745 - 746.
- 48 - BROOKS D.E.
Carnitine, Acetylcarnitine and the activity of carnitine acyltransferases in seminal plasma and spermatozoa of men, rams and rats.
J. Reprod. Fertil. 1979, 56, 667 - 673.

- 49 - BROOKE M.H., KAISER K.K.
Muscle fiber types : How many and what Kind ?
Arch. Neurol. 1970, 23, 369 - 379.
- 50 - BROQUIST H.P., TANPHAICHITR V.
Site of carnitine biosynthesis in the rat.
Fed. proc. 1973, 32, 884.
- 51 - BROSNAN J.J., KOPEC B., FRITZ I.B.
The localization of carnitine palmityltransférase on the inner membrane of bovine liver mitochondria.
J. Biol. chem. 1973, 248, 4075 - 4082.
- 52 - BROWN R.E., MADGE G.E.
The pathology of Reye's syndrome - An overview In Reye's syndrome.
J.D. POLLACK ed. GRUNE and STRATTON NEW-YORK - 1975, 77 - 92.
- 53 - BROWNELL A.K.W., SEVERSON D.L., THOMPSON C.D., FLETCHER T.
Cold induced rhabdomyolysis in carnitine palmityl transferase deficiency
Can. J. Neurol. Sci. 1979, 3, 367 - 370.
- 54 - BULLARD H.H.
On the interstitial granules and fat droplets of striated muscle.
Amer. J. Anat. 1912, 14, 1.
- 55 - BURCH G.E., DEPASQUALE N.P.
Alcoholic cardiomyopathy.
Am. J. Card. 1969, 23, 723 - 731.
- 56 - BURCH G.E., GILES T.D.
The role of viruses in the production of heart disease.
Am.J . Cardiol. 1972 - 29 -231.
- 57 - BURKE R.E., LEVINE D.N., ZAJAC F.E., III, TSAIRIS P. ENGEL W.K.
Mammalian motor units : physiological histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius.
Science, 1971, 174, 709 - 712.
- 58 - CAHILL G.F.Jr, HERRERA M.G., MORGAN A.P. and al.
Hormone fuel interrelationship during fasting.
J. Clini. Invest. 1966, 45, 1751.
- 59 - CAMBRIDGE G., MAC ARTHUR C.G.C., WATERSON A.P., GOODWIN J.F., OAKLEY C.M.
Antibodies to coxsackie B virus in congestive cardiomyopathy.
Br. Heart. J. 1979, 41, 692 - 696.

- 60 - CANLORBE P., DELTOUR G., BORNICHE P. et SCHOLLER R.

Essais thérapeutiques d'un dérivé stable de la carnitine. Son action sur les fonctions digestives et la croissance pondérale.

Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 1780/276.

- 61 - CARROLL J.E., BROOKE M.H., DEVIVO D.E., KAISER N. and MACBERG M.

Biochemical and physiologic consequences of carnitine palmityltransferase deficiency.

Muscle and Nerve 1978, 1, 103 - 110.

- 62 - CARROLL J.E., BROOKE MH, DE VIVO D.C., SMUMATE J.B., KRATZ R., RINGEL S.P. HAGBERG J.M.

Carnitine "deficiency". Lack of response to carnitine therapy.

Neurology, 1980, 30, 618 - 626.

- 63 - CARTER A.L. et FRENKEL R.

The role of the kidney in the biosynthesis of carnitine in the rat.

J. Biol. Chem. 1979, 254, 10670 - 10674.

- 64 - CASILLAS E.R.

Accumulation of carnitine by bovine spermatozoa during maturation in the epididymis.

J. Biol. Chem. 1973. 248, 8227 - 8232.

- 65 - CASILLAS E.R., CHAIPAYUNGPAN S.

The distribution of carnitine and acetylcarnitine in the rabbit epididymis and the carnitine content of rabbit spermatozoa during maturation.

J. Reprod. Fertil. 1979, 56, 439 - 444.

- 66 - CEDERBLAD G., LINSTEDT S.

Excretion of L. carnitine in man.

Clin. Chim. Acta. 1971, 33, 117 - 127.

- 67 - CEDERBLAD G. , LINSTEDT S.

A method for the determination of carnitine in the picomole range.

Clin. Chim. Acta, 1972, 37, 235 - 243.

- 68 - CEDERBLAD G., LINDSTEDT S., LUNDHOLM K.

Concentration of carnitine in human muscle tissue.

Clin. Chim. Acta, 1974, 53, 311.

- 69 - CEDERBLAD G.

Plasma carnitine and body composition.

Clin. Chim. Acta, 1976, 67 ; 207 ..

- 70 - CHALLONER D., MANDELBAUM I., ELLIOTT W.
Protective effect of L. carnitine in experimental intoxication with diphtheria toxin.
J. Lab. Clin. Med, 1971, 77, 616.
- 71 - CHALLONER D.R., PROLS H.G.
Free fatty acid oxidation and carnitine levels in diphtheric guinea pig myocardium.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 2071.
- 72 - CHANARIN I., PATEL A., SLAVIN G., WILLIS B.J., ANDREWS J.M., STAWART G.
Neutral lipid storage disease. A new disorder of lipid metabolism.
Br. Med. J. 1975, 1, 553.
- 73 - CHEN SH., LINCOLN S.D.
Increased serum carnitine concentration in renal insufficiency.
Clin. Chem. 1977, 23, 278 - 280.
- 74 - CHRISTIANSEN RZ., BREMER J.
Active transport of butyrobetaine and carnitine in isolated liver cells.
Biochim. Biophys. Acta. 1976, 448, 562 - 577.
- 75 - COLEMAN R.F., NIENHUIS A.W., BROWN W.J., MUNSAT T.H.L., PEARSON C.M.
New myopathy with mitochondrial enzyme hyperactivity.
J. Amer. Med. Ass, 1967, 199, 624 - 630.
- 76 - CONVERT G.
Etude pronostique des cardiomyopathies primitives non obstructives.
Thèse, LYON, 1978.
- 77 - CORNELIO F., ALLEGGRANZA A., BIZZI A., CESCONE I., MUSSINI E., PELUCHETTI D.
Lipidose généralisée à triglycérides (triglycéridose); première contribution anatomo-clinique.
Revue Neurologique, 1975, 131, 629 - 644.
- 78 - CORNELIO F., DIDONATO S.I., PELUCHETTI D., BIZZI A., BERTAGNOLIO B., D'ANGELO A., WIESMANN U.
Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine deficiency.
J. Neurosurg. Neuroch. Psychiatry, 1977, 40, 170 - 171.
- 79 - COX. R.A., HOPPEL C.L.
Biosynthesis of carnitine and 4 - N - Trimethyl - aminobutyrate from lysine.
Biochem. J. 1973. 136, 1075 - 1082.

- 80 - CRUICKSHANK E.W.H., Mac GLURE G.S.
On question of utilisation of aminoacids and fat by mammalian heart.
J. Physiol. (LONDON) 1936, 86, 1.
- 81 - CUMMINGS W.J.K., HARDY M., HUDGSON P., WALLS J.
Carnitine palmitoyltransferase deficiency.
J. Neurol. Sci. 1976, 30, 247.
- 82 - D'AGOSTINO A.W., CHICA M.
Cortisone myopathy in rabbits. A light and electron microscopic study.
Neurology 1966, 16, 257 - 263.
- 83 - DE GRANDIS D., MEZZINA C., FIASCHI A., PINELLI P., BAZZATO G., MORACHIello M.
Myasthenia due to carnitine treatment.
J. Neurol. Sci. 1980, 46, 365 - 371.
- 84 - DE JONG J.W., HÜLSMANN W.O.
A comparative study of palmitoyl CoA synthetase activity in rat liver heart and gut mitochondrial and microsomal preparations.
Biochim. Biophys. Acta. 1970, 197, 127 - 135.
- 85 - DI DONATO S., CORNELIO F., BALESTRINI M.R., BERTAGNOLIO B., PELUCHETTI D.
Mitochondria lipid glycogen myopathy, hyperlactacidemia and carnitine deficiency.
Neurology 1978, 28, 1110 - 6.
- 86 - DI DONATO S., CORNELIO F., PACINI L., PELUCHETTI D., RIMOLDI M., SPREAFICO S.
Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency : A case with enzyme deficiency in cultured fibroblasts.
Ann. Neurol. 1978, 4, 465.
- 87 - DI DONATO S., RIMOLDI M., MOISE A., BERTAGNOLIO B., UZIEL G.
Fatal ataxic encephalopathy and carnitine acetyltransferase deficiency : a functional defect of pyruvate oxydation ?
Neurology ; 1979, 29, 1578.
- 88 - DI DONATO S., CORNELIO F., STORCHI G., RIMOLDI M.
Hepatic ketogenesis and muscle carnitine deficiency.
Neurology 1979, 29, 780 - 785.
- 89 - DI DONATO S., PELUCHETTI D., RIMOLDI M., BERTAGNOLIO B., UZIEL G., CORNELIO F.
Ketogenic response to fasting in human carnitine deficiencies.
Clin. Chim. Acta. 1980. 100, 209 - 214.

- 90 - DI MAURO S., SCOTT C., PENN A.S., ROWLAND L.P.
Sérum carnitine : an index of muscle destruction in man .
Arch. Neurol. 1973, 28, 186 - 190.
- 91 - DI MAURO S. et P.M.
Muscle carnitine palmityl transférase deficiency and myoglobinuria.
Science, 1973, 182, 929.
- 92 - DI MAURO S., ROWLAND L.P.
Urinary excretion of carnitine in Duchenne muscular dystrophy.
Arch. Neurol. 1976, 33, 204 - 205.
- 93 - DI PALMA J.R., RITCHIE D.M., M.C. MICHAEL R.F.
Cardiovascular and antiarythmic effects of carnitine.
Arch. Int. Pharmacodyn, 1975, 217, 246 - 250.
- 94 - DUBOWITZ V., PEARSE A.G.E.
Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle.
Nature, 1960, 185, 701.
- 95 - DURIEZ J., DE BEAUMONT A.
Evolution biologique et radiologique du rachitisme commun traité par la carnitine.
Presse MEDICALE, 1960, 68, 1393 - 1394.
- 96 - EDWARDS Y.H., CHASE J.F.A., EDWARDS M.R., TUBBS P.K.
Carnitine acetyltransférase : the question of multiple forms.
Europ. T. Biochem. 1974, 46, 209.
- 97 - ELLIS J.T.
Nécrosis and régénération of skeletal muscles in cortisone treated rabbits.
Am. J. Path, 1956, 32, 993.
- 98 - ENGEL A.G.
Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticostéroïd - induced myopathies.
Mayo Clin. Proc. 1966, 41, 785 - 796.
- 99 - ENGEL A.G., SIEKERT R.
Lipid storage myopathy responsive to prednisone.
Arch. Neurol. 1972, 27, 174 - 181.

100 - ENGEL A.G., ANGELINI C.

Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy : a new syndrome.

Science, 1973, 179, 899.

101 - ENGEL A.G., ANGELINI C., NELSON R.A.

Identification of carnitine deficiency as a cause of human lipid storage myopathy.

In : Exploratory concepts in muscular dystrophy(II control mechanisms in development and function of muscle).

Milhorat. AT (Ed). Excerpta Medica, Amsterdam and American Elsevier New-York 1974 - 601 - 618.

102 - ENGEL A.G., BANKER B.N., EIBEN R.M.

Carnitine deficiency: clinical morphological and biochemical observations in a fatal case.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1977, 40, 313.

103 - ENGEL W.K.

The essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular diseases.

Neurology, 1962, 12, 778, 784.

104 - ENGEL W.K., VICK N.A., GLUECK C.J., LEVY R.J.

A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism.

N. Engl. J. Med. 1970, 282, 697 - 704.

105 - ENGEL W.K.

Selective and non selective susceptibility of muscle fiber types.

Arch. Neurol. 1970, 22, 97, 117.

106 - ENGLARD. S.

Hydroxylation of γ - butyrobétaïne to carnitine in human and monkey tissues.

Febs letters 1979, 102, 297 - 300.

107 - ESIRI M.M., BOWER B.D., ROSS B.D.

Fatal lipid storage myopathy in an infant. Case report and autopsy findings.

J. Neurol. Sci. 1979, 41, 93 - 100.

108 - EVANS W.

Familial cardiomegaly.

B₂ Heart J. 1949, 11, 68.

109 - EVANS W.

La cardiomyopathie alcoolique.

Acq. Nouvel. Path. Cardio. Vasc. : 1964, 7, 171.

110 - FANELLI O.

Carnitine and acetylcarnitine, natural substances endowed with interesting pharmacological properties.

Life. Sci. 1978, 23, 2563 - 2570.

111 - FARDEAU M.

Ultrastructure des fibres musculaires squelettiques (I).

Presse Médicale, 1969, 77, 1340 - 1345.

112 - FARDEAU M.

Caractéristiques cytochimiques et ultra structurales des différents types de fibres musculaires squelettiques extra-fusales.

Ann. Anat. Path. 1973, 18, 7, 34.

113 - FARSTAD M., BREMER J., NORUM K.R.

Long chain acyl CoA synthetase in rat liver. A new assay procedure for the enzyme and studies on its intracellular localization.

Biochim. Biophys. Acta 1967, 132, 492 - 502.

114 - FERRANS V.J., HIBBS R.G., WEILBAECHER D.G., BLACK W.C., WALSH J.J. et BURCH G.E.

Alcoholic cardiomyopathy : a histochemical study.

Am. Heart. J. 1965, 69, 748 - 765..

115 - FISHER E.R., DANOWSKI T.S.

Mitochondrial myopathy.

Am. J. Clin. Pathol. 1969, 51, 619.

116 - FOLTS J.D., SHUG A.L., KOKE J.R., BITTAR N.

Protection of the ischemic dog myocardium with L carnitine.

Am. J. Cardiol. 1978, 41, 1209 - 1214.

117 - FRAENKEL G., FRIEDMAN S.

Carnitine in : Vitamins and hormones, edited by Harris R, Harrian G. and Thimann K.

New-York : Académie Press 1957 - 73.

118 - FRAENKEL G., PETERSON R.N., DAVIS J.E., FREUND M.

Glycérylphosphorylcholine and carnitine in hormonal human semen and in post vasectomy semen : difference in concentrations.

Fertil. Stéril, 1974, 25, 84 - 87.

119 - FRIEDMAN S.

Détermination of carnitine in biological materials.

Arch. Biochem. Biophys. 1958, 79, 24.

120 - FRIEDMAN S., FRAENKEL G.S.

Carnitine in : the vitamins 2nd

Edited by W.H. SEBRELL and R.S. HARRIS, New York Academic Press.
1972, 5, 329 - 355.

121 - FRITZ I.B.

The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates.

Acta. Physiol. Scand. 1955, 34, 367.

122 - FRITZ I.B.

Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver.

Am. J. Physiol. 1959. 197, 297.

123 - FRITZ I.B., MC EWEN B.

Effects of carnitine on fatty oxidation by muscles.

Science : 1959 ; 129, 334.

124 - FRITZ I.B., SCHULTS S.N., SRERE P.A.

Properties of particullary purified carnitine acetyltransferase.

J. Biol. chem. 1963, 238, 2509 - 2517.

125 - FRITZ I.B., KIN Y.

Long-chain carnitine acyltransferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidations, induced by carnitine.

J. Lipid. Res. 1963, 4, 279 - 280.

126 - FRITZ I.B., KIN Y.

Effects of carnitine on acetyl - CoA oxidation by heart muscle mitochondria.

Am. J. Physiol. 1964, 206, 531.

127 - FRITZ I.B., KAPLAN E., YUE K.T.N.

Specificity of carnitine action on fatty acid oxidation by heart muscle.

Am. J. Physiol. 1962, 202, 117 - 121.

128 - FRITZ I.B.

The metabolic consequences of the effects of carnitine on long chaine fatty acid oxidation. In Gran C (Editor) :cellular compartmentalization and contrôl of fatty acid métabolism.

New-York Academic Press and Oslo,Universistadts forlaget, 1968, 39 - 63.

- 129 - FROHLICH J., SECCOMBE D.N., HAHN P., DODEK P., HYNIE I.
Effect of fasting on free and esterified carnitine level in human serum and urine : correlation with serum levels of FFA and β - hydroxybutyrate metabolism.
1978 - 27, 555 - 561.
- 130 - GERARD R., GATAU - PELANCHON J., HEU ILLET G., AMICHOT J.L., JOUVE A.
Myocardiopathies non obstructives présumées primitives de l'enfant et de l'adolescent.
Arch. Mal. Coeur. 1972, 65, 51 - 63.
- 131 - GENUTH S.M., HOPPEL C.M.
Plasma and urine carnitine in diabetic ketosis.
Diabetics : 1979, 28, 1083 - 1087.
- 132 - GILGENKRANTZ J.M., DUC M.L., MUA G., FAIVRE G.
Résultats d'une étude systématique de l'EMG dans les myocardiopathies primitives.
Arch. Mal. Coeur. 1972, 65, 43.
- 133 - GLASGOW A.M., CHASE M.P.
Production of the features of Reye's syndrome in rats with 4 - Pentenoic acid.
Pediatr. Res. 9, 1975, 133 - 138.
- 134 - GLASGOW A.M., ENG G., ENGEL A.G.
Systemic carnitine deficiency simulating recurrent Reye syndrome.
J. of Pediatrics, 1980, 96, 889 - 891.
- 135 - GOLDSMITH M.A., SUZUKI Y., OHNUMA T., HOLLAND J.F.
Failure of carnitine to prevent adriamycin cardiomyopathy.
Cancer. Treat. Rep. 1979. 63, 558 - 560.
- 136 - GOODHART R.S.
Carnitine (vitamine B_T) metabolism in : Modern nutrition in Health and Disease edited by H. Wehl and R. Goodhart.
V Edition Philadelphia : Lea and Febiger. 1973. 264 - 267.
- 137 - GOODWIN J.F., GORDON H., HOLLMAN A., BISHOP M.B.
Clinical aspects of cardiomyopathy.
Brit. Med. J, 1961, 1, 69.
- 138 - GOODWIN J.F.
The non obstructive cardiomyopathies.
Acta. Cardiol. 1966, 21, 272.

139 - GOODWIN J.F.

Treatment of the cardiomyopathies.

Am. J. Cardiol, 1973, 32, 341, 351.

140 - GORDON R.S. Jr, CHERKES A.

Unesterified fatty acid in human blood plasma.

J. Clin. Invest, 1956, 35, 206.

141 - GREENWOOD R.D., NADAS A.S., FYLER D.L.

The clinical course of primary myocardial disease in infants and children.

Am. Heart. J. 1976, 92, 549 - 560.

142 - GREVILLE G.D., TUBBS P.K.

The catabolism of long chain fatty acids in mammalian tissues.

In Essays Biochem - Volume 4 edited by CAMPBELL P.N. and GREVILLE G.D. - Academic Press New-York - LONDON.

1968, 155 - 212.

143 - GROOT P.H.E., SCHOLTE H.R., HULSMANN W.C.

Fatty acids activation. Specificity, localization and functions.

In Advances in Lipid Research, PAOLETTI R. et KRITCHVESKY D. edit.

Academic Press New-York 1976, 14, 75 - 126.

144 - GROSGOGEAT Y., PAILLAS J., AUZEPY P., PEPARIS M., FACQUET J.

Les myocardiopathies alcooliques. Données de l'anatomopathologie et de la microscopie électronique.

Arch. Mal. Coeur, 1971, 1, 36.

145 - GROSGOGEAT Y., BHATTACHARYA Y.

Etude ultra-structurale et histochimique des myocardiopathies primitives non obstructives.

Arch. Mal. Coeur, 1972, 1, 93.

146 - GROSGOGEAT Y., JULIEN B.

Amyloïdose cardiaque.

Rev. Prat. 1974, 24, 1893 - 1908.

147 - GRUNER E., AURICH M., STRACK E.

Über das vorkommen von trimethylacetylammmoniumhydroxyd un menschlichen harn.

Hoppe - Seylers, Zeitrchr. F. Physiol. Chem. 1966, 343 - 240.

148 - GULEWITSCH W., KRIMBERG R.

Zur Kenutuis der extraktivstoffe der muskeln.

II : Milterlung über das carnitine.

Hoppe - Seylers, Z. Physiol. Chem. 1905, 45, 326 - 330.

- 149 - GULOTTA F., PAYK T.R., SOLBACH. A.
Sudanophile (mitochondriale) myopathie.
Z. Neurol. 1974, 206, 309 - 326.
- 150 - GUTGESELL M.D., PINSKY W., DE PUEY G.E.
Thallium 201. Myocardial perfusion imaging in Infants and children.
Value in distinguishing anomalous left coronary artery from congestive cardiomyopathy.
Circulation, 1980, 61, 596 - 599.
- 151 - HAHN P., SKALA J.P., SECOMBE D.W., FROHLICH J., PENN-WALKER D., NOVAK M. HYNIE D., JOWELL M.E.
Carnitine content of blood and amniotic fluid.
Padiatr. Res. 1977, 11, 878.
- 152 - HANSFORD R.G.
Studies on the effect of coenzyme A - SH : acetyl coenzyme A, nicotinamide adenine dinucléotide : reduced nicotinamide dinucléotide, and adenosine diphosphate/adenosine triphosphate ratios on the interconversion of active and inactive pyruvate dehydrogénase in isolated rat heart mitochondria.
J. Biol. Chem, 1976, 251, 5483.
- 153 - HARRIMAN D.G.F., REED R.
The incidence of lipid droplets in human skeletal muscle in neuromuscular disorders : a histochemical électron - microscopic and freeze-etch study.
J. Pathol. 1972, 106, 1.
- 154 - HARRIS L.C., RODIN A.E., NGHIEM Q.X.
Idiopathic non obstructive cardiomyopathy in children.
Amer. J. Cardio, 1968, 21, 153.
- 155 - HARRIS L.C., NGHIEM Q.X.
Cardiomyopathies du nourrisson et de l'enfant.
Acq. Nouv.Path. Cardio Vasc. 1973. 15, 277 - 312.
- 156 - HARRIS L.C.
Primary myocardial disease.
Pediat. Clin. North. Am, 1978, 25, 847.
- 157 - HART Z.M., CHANG C.H., DI MAURO S., FAROOKI Q., AYYAR R.
Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy.
Neurology, 1978, 28, 147.
- 158 - HAVEL R.J.
Caloric homeostasis and disorder of fuel transport.
N. Engl. J. Med. 1972, 287, 1186 - 1192.

- 159 - HAYS A.P., MIRANDA A., JOHNSON W.G., EASTWOOD A.B., OLARTE M., MAYEUX R., DI MAURO S.
Lipid Myopathy and congenital ichthyosis. A new disorder, probably genetic.
J. Neuropathol. Exp. Neurol, 1968, 38, 538 - 555.
- 160 - HERMAN J, NADLER H.L.
Recurent myoglobinuria and muscle carnitine palmityltransferase deficiency.
J. Pediat. 1977, 91, 247 - 250.
- 161 - HERMIER M., CARRIER M., LERTHILLIER G., FEIT J.P., JEUNE M.
Hypotonie et encephalopathie convulsivante avec myopathie lipidique et deficit en palmityl carnitine transferase. Entité nouvelle ?
Pédiatrie, 1979, 34, 503 - 518.
- 162 - HIBBS R.G., FERRANS V.J., BLACK W.C., WEILBAECHER D.G., WALSH J.J., BURCH G.E.
Alcoholic cardiomyopathy. An Electron microscopic study.
Am. Heart. J. 1965, 69, 766 - 779.
- 163 - HINTON B.T., SNOSWELL A.M., SETCHELL B.P.
The concentration of carnitine in the luminal fluid of the tests and epididymys of the rat and some other mammals.
J. Reprod. Fert. 1979, 56, 105 - 111.
- 164 - HOCHACHKA P.W., NEELY J.R., DRIEDZIC W.R.
Integration of lipid utilization with Krebs cycle activity in muscle.
Fed. Proc. 1977, 36, 2009.
- 165 - HOCHALTER J.B., HENDERSON L.M.
Carnitine biosynthesis : the formation of glycine from carbons 1 and 2 of 6 - N - trimethyl - L - Lysine.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1973, 70, 364.
- 166 - HOPPEL C.L., TOMEC R.J.
Carnitine palmityltransferase : location of two enzymatic activities in rat liver mitochondria.
J. Biol. Chem. 1972, 247, 832.
- 167 - HOPPEL C.L., GENUTH S.M.
Carnitine metabolism in normal - weight and obese human subjects during fasting.
Am. J. of Physiology. 1980, 238, E 409 - E 415.
- 168 - HORNE D.W., TANPHAICHITR V., BROQUIST H.P.
Rôle of lysine in carnitine biosynthesis in Neuro-spora Crassa.
J. Biol. chem. 1971, 246, 4373

169 - HORNE D.W., BROQUIST H.P.

Role of lysine and EN - Trimethyllysine in carnitine biosynthesis - I -
Studies in Neuro spora-Crassa.

J. Biol. chem. 1973, 248, 2170 - 2175

170 - HOSKING G.P., CAVANAUGH U.P.C., SMYTH D.P.L. and al.

Oral treatment of carnitine myopathy.

Lancet, 1977, 1, 853.

171 - HOSTETLER K.Y., HOPPEL C.L., ROMINE J.S., SIDE J.C., GROSS S.R., HIGGIN-BOTTOM P.A.

Partial deficiency of muscle carnitine palmityltransferase with normal ketone production.

New England. J. of Med : 1978, 298, 553.

172 - HUDGSON P., BRADLEY W.G., JENKISON M.

Familial "mitochondrial" myopathy. A myopathy associated with disordered oxidation metabolism in muscle fibres.

I. Clinical, electrophysiological and pathological findings.

J. Neurol. Sci. 1972, 16, 343 - 370.

173 - HUG.G., SCHUBERT W.K.

Idiopathic cardiomyopathy : mitochondrial and cytoplasmic alteration in heart and liver.

Labor. Invest. 1970, 22, 541 - 552.

174 - HULSE J.D., HENDERSON L.V.M.

Purification of 4 - N' - trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase from beef liver.

J. Biol. chem. 1980, 255, 1146 - 1151.

175 - HUTCHINS G.H., VIE S.A.

The progression of interstitial myocarditis to idiopathic endocardial fibroclastosis.

Am. J. Pathol. 1972, 66, 483.

176 - IDELL-WENGER J.A., GROTYOMANN L.W., NEELY J.R.

Coenzyme A and carnitine distribution in normal and ischemic hearts.

J. Biol. chem. 1978, 253, 4310 - 4318.

177 - ISAACS H., MUNCKE G.

Idiopathic cardiomyopathy and skeletal muscle abnormality.

Am. Heart. J. 1975, 90, 767 - 773.

- 178 - ISAACS M., HEFFRON J.J.A., BADENHORST M., PICKERING A.
Weakness associated with the pathological presence of lipid in skeletal muscle : a detailed story of a patient with carnitine deficiency.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1976, 39, 1114 - 1123.
- 179 - ISCH F., STOEBNER P., ISCH-TREUSSARD C., JESEL M., SENDEL A., MAUROMATI-MARGAT M.
Etude électromyographique et histopathologique des muscles squelettiques dans les cardiomyopathies.
Rev. Electro.Encephal. Neurophysiol. Clin. 1975, 5, 411.
- 180 - JERUSALEM F., ANGELINI C., ENGEL A.G.
Mitochondrial-lipid-glycogène (M.L.G.) disease of muscle. A morphologically regressive congenital myopathy.
Arch. Neurol. 1973, 29, 162 - 169.
- 181 - JERUSALEM F., ENGEL A.G., PETERSON H.A.
Human muscle fiber fine structure : Morphométric data on controls.
Neurology - 1975, 25, 127 - 134.
- 182 - JERUSALEM F., SPIESS H.
Lipid storage myopathy with normal carnitine levels.
J. Neurol. Sci. 1975, 24, 273.
- 183 - JOHNSON M., FULTHORPE J.J., HUDGSON J.J.
Lipid storage myopathy : a recognizable clinicopathological entity ?
Acta. Neuropath. (Berl) 1973, 24, 97 - 106.
- 184 - JORDANS G.H.W.
Familial occurrence of fat containing vacuols in leucocytes diagnosed in 2 brothers suffering from dystrophia musculorum progressiva (Erb).
Acta. Med. Scand. 1953, 145, 419 - 423.
- 185 - KÄHÖNEN M.T.
Clofibrate-induced increase in carnitine and acylcarnitine contents in rats.
Biochem. Pharmacol. 1979, 28, 3674 - 3677.
- 186 - KÄHÖNEN M.T.
Effect of clofibrate treatment on carnitine acyltransferase in different subcellular fractions of rat liver.
Biochim. Biophys. Acta, 1976, 428, 690 - 701.
- 187 - KARPATI G., CARPENTER S., ENGEL A.G. and al.
Carnitine deficiency : a recently recognized and potentially treatable cause of skeletal muscle and liver disease (abst).
Neurology (Minneapolis) 1974, 24, 396.

- 188 - KARPATI G., CARPENTER S., ENGEL A.G., WATTER G., ALLEN J., ROTHMAN S.,
KLASSEN G., MAMMER O.A.
The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic
Biochemical and pathophysiologic features.
Neurology, 1975, 25, 16 - 24.
- 189 - KARPATI G., EISEN A.A., CARPENTER S.
Subtypes of the histochemical type I muscle fibers.
J. Histochem. Cytochem. 1975, 23, 89 - 91.
- 190 - KETELSEN U.P., BECHMANN R., NOLTE J.
Freeze-fracture studies of mitochondrial myopathy.
J. Neurol. Sci. 1978, 35, 275 - 290.
- 191 - KHAIRALLAH E.A., WOLF G.
Carnitine decarboxylase : the conversion of carnitine to β methylcholine.
J. Biol. chem. 1967, 242, 32 - 39.
- 192 - KLINKERFUSS G., BLEISCH U., DIOSO M.M., PERKOFF G.T.
A spectrum of myopathy associated with alcoholism. II : Light and electron
microscopic observation.
Ann. Intern. Med. 1967, 67, 493.
- 193 - KONNO S., SAKAKIBARA S.
Endomyocardial biopsy
Diseases of the chest, 1963, 44, 345 - 350.
- 194 - KOPEC B., FRITZ I.B.
Comparison of properties of carnitine palmitoyltransférase I, with those
of carnitine palmitoyltransférase II and preparation of antibodies to
carnitine palmitoyltransférase.
J. Biol. chem. 1973, 248, 4069 - 4074.
- 195 - KOTAKA K., OGAWA K., SATAKE T., SUGIYAMA S., OZAWA J.
Protection by carnitine against free fatty acids induced arrhythmia in
canine heart. Abstract n° 167.
VIIIème Congrès Européen de Cardiologie - Abstracts résumés -
Karger, Bâle, 1980, 19.
- 196 - LANDRISCINA C., PAPA S., CORATELLI P., MAZZARELLA L., QUAGLIARIELLO E.
Enzymatic activities of the matrix and inner membrane of pigeon-liver
mitochondria.
Biochim. Biophys. Acta, 1970, 205, 136.
- 197 - LAYZER R.B., HAVEL R.J., BECKER N., Mac ILROY M.B.
Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency : a case with diabète
and ketonuria.

Neurology 1977, 27, 379 - 380 (abstract).

- 198 - LAYZER R.B., HAVEL R.J., Mac ILROY M.B.

Partial deficiency of carnitine palmityltransferase : physiologic and biochemical consequences.

Neurology. 1980, 30, 627 - 633.

- 199 - LEWIN L., BEER R., LUNENFELD B.

Epididymis and seminal vesicle as sources of carnitine in human seminal fluid : the clinical significance of carnitine concentration in human seminal fluid.

Fertil. Steril. 1976, 27, 9.

- 200 - LIEDTKE A.J., NELLIS S.H.

Effects of carnitine in Ischemic and fatty acid supplemented swine hearts.

J. Clin. Invest. 1979, 64, 440 - 447.

- 201 - LINDSTEDT S., LINDSTEDT G.

Distribution and excretion of carnitine in the rat.

Acta. Chem. Scand. 1962, 15, 701 - 702.

- 202 - LINDSTEDT G., LINDSTEDT S.

Cofactor requirement of γ butyrobetaine hydroxylase from rat liver.

J. Biol. chem. 1970, 245, 4178 - 4186.

- 203 - LOIRE R., PERRIN A., FROMENT R.

Le coeur des hémochromatoses. Myocardiopathie pigmentaire.

Rev. Prat. 1977, 27, 387, 396.

- 204 - LONSDALE D., FAULKNER W.R., PRICE J.W., SMEBY R.R.

Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia, and hyperalaninuria.

Pediatrics, 1969, 43, 1025.

- 205 - LURIE P.R., FUJITA H., NEUSTEIN H.B.

Transvascular endomyocardial biopsy in infants and small children. Description of a new technic.

Am. J. Cardiol. 1978, 42, 453 - 457.

- 206 - LYNCH P.G.

Alcoholic myopathy.

J. Neurol. Sci. 1969, 9, 449.

- 207 - MAC GARRY J.D., FOSTER D.Q.

The metabolism of (-) octanoylcarnitine in perfused livers from fed and fasted rats.

J. BIOL. Chem. 1974, 249, 7984.

- 208 - MAC GARRY J.D., ROBLES-VALDES C., FOSTER D.W.,
Rôle of carnitine in hépatic ketogenesis.
Proc. Natl. Accad. Sci. USA. 1975, 72, 4385 - 4388.
- 209 - MAC GARRY J.D., WRIGHT P.H., FOSTER D.W.
Hormonal control of ketogenesis : rapid activation of hepatic ketogenesis capacity in fed rats by anti-insulin serum and glucagon.
J. Clin. Invest. 1975, 55, 1202 - 1209.
- 210 - MAC GARRY J.D., FOSTER D.W.
An improved and simplified radio-isotopic assay for the determination of free and esterified carnitine.
J. Lipid. Res. 1976, 17, 277.
- 211 - MAC GARRY J.D., FOSTER D.W.
Ketogenesis and its regulation.
Am. J. Med. 1976, 61, 9 - 13.
- 212 - MACKAY E.H., PICKERING D., LITTLER W.A.
Cardiac biopsy in childhood.
Arch. Dis. Child. 1977, 52, 785.
- 213 - MAC KERAN R.O., ROYSTON J.P., WARD P., SLAVIN G.
Two populations of type I fibres in striated muscle from a case of neutral lipid storage disease.
J. Neurol. Sci. 1979, 43, 1 - 12.
- 214 - MAEBASHI M., KAWAMURA N., YOSHINGA K.
Urinary excretion of carnitine in progressive muscular dystrophy.
Nature, 1974, 249, 173.
- 215 - MAEBASHI M., KAWAMURA N., STATO M., YOSHINGA K., SUZUKI M.
Urinary excretion of L - carnitine in man.
J. Lab. Clin. Med, 1976, 87, 760.
- 216 - MAEBASHI M., KAWAMURA N., STATO M., IMANURA A., YOSHINGA K.
Lipid lowering effect of carnitine in patients with type - IV hyperlipoprotéinémie.
Lancet, 1978, 2, 805 - 807.
- 217 - MARKESBERY W.R., Mac QUILLEN M.P., PROCOPIS P.G., HARRISON A.R., ENGEL A.G.
Muscle carnitine deficiency : Association with lipid myopathy, vacuolar neuropathy and vacuolated leucocytes.
Arch. Neurol. 1974, 31, 320.

218 - MARQUIS N.R., FRITZ I.B.

Enzymological détermination of free carnitine concentrations in rat tissues.
J. Lipid. Res. 1964, 5, 184.

219 - MARQUIS N.R., FRITZ IB.

Distribution of carnitine, acetylcarnitine and carnitine acetyltransferase in rat tissues. In Récent research on carnitine : Its relation to lipid metabolism (Wolf G. ed).

Cambridge, Mass, MIT Press, 1965, 27.

220 - MARQUIS N.R., FRITZ I.B.

The distribution of carnitine, acetylcarnitine and carnitine acetyltransferase in rat tissues.

J., Biol. chem. 1965, 240, 2193 - 2196.

221 - MEADCS W.R.

Idiopathie myocardial failure in the last trimester of pregnancy and the puerperium.

Circulation - 1957, 15, 903.

222 - MEHLMAN M.A., ABDELKADER M.M., THERIAULT D.G.

Metabolism, turnover, time half-life, body pool of carnitine ¹⁴C in normal, alloxan diabetic and insulin treated rats.

Life Sc. 1969, 8, 465 - 472.

223 - MIRANDA A.F., DI MAURO S., EASTWOOD A.B., HAYS A.P., JOHNSON W.G.

The expression of a triglyceride storage disease in tissue culture.

In vitro, 1976, 12, 326.

224 - MIRANDA A.F., DI MAURO S., EASTWOOD A., HAYS A., JOHNSON W.G., OLARTE M. WHITLOCK R., MAYEUX R., ROWLAND L.P.

Lipid storage myopathy, ichthyosis and steatorrhea.

Muscle and Nerve 1979, 2, 1 - 13.

225 - MITCHELL M.E.

Carnitine metabolism in human subjects. I : normal métabolism.

Am. J. Clin. Nutrition 1978, 31, 293 - 306.

226 - MITCHELL M.E.

Carnitine metabolism in human subjects. II : values of carnitine in biological fluids and tissues of "normal" subjects.

Am. J. Clin. Nutrition 1978, 31, 481 - 491.

227 - MITCHELL M.E.

Carnitine metabolism in human subjects. III: metabolism in disease.

Am. J. Clin. Nutr. 1978, 31, 645 - 659.

228 - MÖLSTAD P., BÖHMER J.

Transport of L - carnitine induced by prednisolone in an established cell line (CCL 27) : a possible explanation of the therapeutic effect of glucocorticoides in muscular carnitine deficiency syndrome.

Biochim. Biophys. Acta. 1979, 585, 94 - 99.

229 - MORAND P.H., BIENVENU P., DAUMAS P.L., MATTHEYES M., DAUBERT J.C., FOURDILLIS M., GOUFFAULT J.

Myopathie familiale d'expression clinique exclusivement cardiaque.

Arch. Mal. Coeur. 1977, 10, 1097.

230 - MORAND P.H., DESPERT S., CARRIER M., SAUDUBRAY B., FARDEAU M., ROMIEUX B., FAUCHIER C., COMBE P.

Myopathie lipidique avec cardiomyopathie sévère par déficit généralisé en carnitine. Evolution favorable sous un traitement par chlorhydrate de carnitine.

Arch. Mal. Coeur, 1979, 72, 536.

231 - NEELY J.R., MORGAN H.E.

Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle.

Ann. Rev. Physiol. 1974, 36, 413 - 460.

232 - NEELY J.R., ROVETTO M.J., WHITMER J.J.

Rate limiting steps of carbohydrate and fatty acid metabolism in ischemic heart.

Acta. Med. Scand (suppl) 1976, 587, 9.

233 - NEUSTEIN M., LURIE P.R., DAHMS B., TAKAHASHI M.

An x - linked recessive cardiomyopathy with abnormal mitochondria.

Pediatrics, 1979, 64, 24 - 29.

234 - NORMAND J., CARRIER M., BERTHILLIER G., BOZIO A., JOCTEUR-MONTECZIER D., ANDRE M., JOFFRE B.

Myocardiopathie primitive de l'enfant avec surcharge lipidique des fibres myocardiques et musculaires et mise en évidence d'un déficit en enzyme palmityl carnitine transferase.

Arch. Mal. Coeur, 1979, 5, 529.

235 - NORUM K.R.

Palmityl CoA : Carnitine palmityltransferase : purification from calf liver mitochondria and some property of the enzyme.

Biochim. Biophys. Acta. 1964, 89, 95 - 108.

236 - NOVAK M., WIESER P.B., BUCH M.

Acetyl carnitine and free carnitine in body fluids before and after birth.

Pediat. Res. 1979, 13, 10 - 15.

- 237 - OLSON W., ENGEL W.K., WALSH G.O. and al.
Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "ragged - red" fibers.
Arch. Neurol. 1972, 26, 193.
- 238 - OPIE L.M.
Métabolism of the heart. I : métabolism of glucose, glycogen, free fatty acids and betone bodies.
Am. Heart. J. 1968, 76, 685.
- 239 - OPIE L.M.
Rôle of carnitine in fatty acid métabolism of normal and ischemic myocardium.
Am. Heart. J. 1979, 97, 375 - 388.
- 240 - ORAM J.F., WENGER J.L., NEELY J.R.
Régulation of long chain fatty acid activation in heart muscle.
J. Biol. Chem. 1975, 250, 73 - 78.
- 241 - PADYKULA H.A.
The localization of succinic déhydrogénase in tissue sections of the rat.
Amer. J. Anat. 1952, 91, 107 - 146.
- 242 - PADYKULA H.A., HERMAN E.
Factors affecting the activity of adenosine-triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques.
J. Histochem. Cytochem. 1955, 3, 161 - 169.
- 243 - PANDE S.V., MEAD J.F.
Long chain fatty acid activation in subcellular preparations from rat livers.
J. Biol. Chem. 1968, 243, 352 - 361.
- 244 - PANDE S.V., BLANCHER M.C.
Reversible inhibition of mitochondrial adenosine diphosphate phosphorylation by long chain acyl coenzyme A esters.
J. Biol. Chem. 1971, 246, 402 - 411.
- 245 - PANDE S.V.
A mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase systeme .
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, 72, 883 - 887.
- 246 - PANDE S.V., PARVIN R.
Charactérisation of carnitine-acyl carnitine Translocase system of Heart mitochondria.
J. Biol. Chem. 1976, 251, 6683 - 6691.

247 - PANDE S.V.

La carnitine : son rôle et son action dans la maladie.

Union Médicale du Canada : 1977, 106, 538 - 542.

248 - PARVIN R., PANDE S.V.

Enhancement of mitochondrial carnitine and carnitine acylcarnitine translocase mediated transport of fatty acids into liver mitochondria under ketogenic conditions.

J. Biol. Chem. 1979, 254, 5423 - 5429.

249 - PATTEN B.M., SHABOT J.M., ALPERIN J., DODSON R.F.

Hepatitis associated lipid storage myopathy.

Ann. Int. Med. 1977, 87, 417 - 421.

250 - PATTEN B.M., WOOD J.M., HOWELL R.R., HEFERAN P., DI MAURO S.

Carnitine palmityl transférase (CPT) deficiency in two brothers with recurrent rhabdomyolysis.

Neurology. 1978, 28, 399.

251 - PATTEN B.M., WOOD J.M., MARATI Y., HEFFERAN P., HOWELL R.R.

Familial recurrent rhabdomyolysis due to carnitine-palmityl transférase déficiency.

Am. J. Med. 1979, 67, 167 - 171.

252 - PEARSON D.T., TUBBS P.K.

Tissue levels of acid-insoluble carnitine in rat heart.

Biochim. Biophys. Acta. 1964, 84, 772 - 773.

253 - PEARSON D.T., CHASE J.F.A., TUBBS P.K.

The assay of (-) carnitine and its O - acyl dérivatives.

In Méthods in enzymology : volume 14. (Edited by JM LOWENSTEIN)
New-York - London Academic Press, 1969, 612 - 622.

254 - PERNOT C., LOTH P., GAUTIER M.

Myocardiopathies des glycogénoses.

Arch. Mal. Coeur. 1978, 4, 428.

255 - PERNOT C.

Myocardiopathies primitives et secondaires du nourrisson et de l'enfant.

Information cardiologique, 1979, 3, 241.

256 - PERNOT C.

Fibroélastose de l'endocarde.

Information cardiologique, 1979, 3, 227 - 238.

257 - PERRIN A., LOIRE R.

Les myocardiopathies primitives non obstructives. Essai de classification anatomoclinique.

Rev. Prat. 1970, 20, 227 - 238.

258 - PITTS B.J. and al.

Palmitylcarnitine inhibition of the calcium pump in cardiac sarcoplasmic reticulum : a possible role in myocardial ischemia.

Life, Sci. 1978, 23, 391 - 402.

259 - POLLACK J.D., CRAMBLETT H.G., FLYNN D., CLARK D.

Sérum and tissue lipids in Reye's syndrome. In Reye's syndrome.

GRUNE and STRATTON - New-York - 1975, 227 - 244.

260 - PRICE HM. GORDEN G.B., MUNSAT T.L., and al.

Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers.

J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1967, 26, 475 - 497.

261 - PRINEAS J.W., NG R.C.Y.

Ultrastructural features of intra cellular lipid in normal human muscle.

Neurology 1967 - 17 - 1092 - 1098.

262 - PRINEAS J.W., HALL R., BARWICK D.D., WATSON A.J.

Myopathy associated with pigmentation following adrenalectomy for Cushing's syndrome.

Quart. J. Med. 1968, 37, 63 - 67.

263 - RAMSAY R.R., TUBBS P.K.

The mechanism of fatty acid uptake by heart mitochondria : an acylcarnitine-carnitine exchange.

FEBS LETT, 1975, 54, 21.

264 - RANVIER L.

De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés.

Arch. Physiol. Norm. et Path. 1874, 2, Ser. I. 5-15.

265 - RAWLES J.M., WELLER R.O.

Familial association of metabolic myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia.

Am. J. Med. 1974, 56, 891 - 897.

266 - REBOUCHE J.C.

Carnitine movement across muscle cell membranes studies in isolated rat muscle.

Biochim.: Biophys. Acta, 1977, 471, 145.

267 - REYE R.D.K., MORGAN G., BARAL J.

Encephalopathy and fatty dégénération of the viscéra, a disease entity in childhood.

Lancet, 1963, 2, 749 - 752.

268 - REZA M.J., KAR N.C., PEARSON C.M., KARK R.A.P.

Récurrent myoglobinuria due to muscle carnitine palmityltransférase déficiency.

Ann. Inter. Med. 1978, 88, 610 - 615.

269 - REZNIN M., HANSEN J.L.

Mitochondria in dégénéating and régénérative skeletal muscle.

Arch. Pathol. 1969, 87, 601 - 608.

270 - RIBIERRE M., LEBORGNE P., ALMANGE G., LANDAU J.F., SCORDIA P.

Insuffisances cardiaques aigües en apparence primitives du nourrisson. Evolution à long terme.

Arch. Mal. Coeur, 1978, 4, 421.

271 - RIEMERSHA R.A., OLIVER M.F.

The effect of DL carnitine on épicaudial ST Segment élévation during expérimental acute myocardial ischaemia.

Eur. J. Clin. Invest. 1976, 6, 315 (Abstract).

272 - RITTER R.A.

Effect of cortisone on the structure and strength of skeletal muscle.

Arch. Neurol. 1967, 17, 403.

273 - ROSENAZAJIN L., KLAJMAN A., YAFFE D., EFRATI P.

Jordan's anomaly in white blood cells -

Blood, 1966, 28, 258 - 265.

274 - RUDMAN D.C., SEWELL W., AWSLEY J.D.

Déficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients.

J. Clin. Invest. 1977, 60, 716 - 723.

275 - SAINANI G.S., DEKATE M.P., RAO C.P.

Heart disease caused by coxsackie virus B infection.

Br. Heart. J. 1975, 37, 819.

276 - SALMON M.A., ESIRI M.M., RUDERMAN N.B.

Myopathic disorder associated with mitochondrial abnormalities, hyperglycemia and hyperketonaemia.

Lancet, 1971, 2, 290 - 293.

- 277 - SCARLATO G., ALBIZZATI M.G., BASSI S., and al.
A case of lipid storage myopathy with carnitine deficiency.
Eur. Neurol. 1977, 16, 222.
- 278 - SCARLATO G., PELLIGRINI G., CERRI C., MEOLA G., VEICSTEINAS A.
The syndrome of carnitine deficiency : morphological and metabolic correlation in two cases.
Can. J. Neurol. Sci. 1978, 5, 205.
- 279 - SCHIFE D., CHAN G., SECCOMBE D., HAHN P.
Plasma carnitine during iv feeding of the néonate.
Journal of Pediatrics, 1979, 95, 1043 - 1046.
- 280 - SCHOLTE H.R.
The séparation and enzymatic caractérysation of inner and outer membrane of rat heart mitochondries.
Biochim. Biophys. Acta 1973, 330, 283.
- 281 - SCHOLTE M.R., JENNEKENS F.G.I.
Low carnitine level in sérum of pregnant women.
New Engl. J. Med 1978, 299, 1079 - 1080.
- 282 - SCHOLTE M.R., JENNEKENS F.G.I., BOUVY J.J.B.J.
Carnitine palmityltransférase II déficiency with normal carnitine palmityl transférase I in skeletal muscle and leucocyts.
J. Neurol. Sci. 1979, 40, 39 - 51.
- 283 - SCHWABE D., HUTH W.
Immunochemical aspects, molécular and kinetic properties of multiple forms of acétyl-CoA acétyltransférase from rat liver mitochondria.
Biochim. Biophys. Acta. 1979, 575, 112 - 120.
- 284 - SCHWARTZ A., WOOD J.M., ALLEN J.C., BORNET E.E., ENTMAN M.L., GOLDSTEIN M.A. SORDAHL L.A., SUZUKI M., LEWIS R.M.
Biochemical and morphologic correlates of cardiac ischemia - I - Membrane systems.
Am. J. Cardiol. 1973, 32, 46.
- 285 - SECCOMBE D., DODEK P., FROHLICH J., HAHN P., SKALA J., CAMPBELL D.
Automated méthode for L-carnitine détermination.
Clin. Chem. 1976, 22, 1589, 1595.
- 286 - SENGERS R.C.A., TERMAAR B.G.A., TRIJBELS J.M.F., WILLENS J.L., DANIELS O. STADHOUDERS A.M.
Congénital Cataract and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise.
J. Ped. 1975, 86, 873 - 880.

- 287 - SENGERS R.C.A., STADHOUDERS A.M., JASPAR H.H.J., DANIELS O.
 Cardiomyopathy and short stature associated with mitochondrial and a lipid storage myopathy of skeletal muscle.
 Neuropédiatries, 1976, 7, 196 - 208.
- 288 - SHAFIQ S.A., GORYCKI M., GOLDSTONE L., MILHORAT A.T.
 Fine structure of fibre types in normal human muscles.
 Anat. Rec. 1966, 156, 283 - 302.
- 289 - SHAFIQ S.A., SANDE M.A., CARRUTHERS R.R., KILLIP T., MILHORAT A.T.
 Skeletal muscle in idiopathic cardiomyopathy.
 J. Neurol. Sci. 1972, 15, 303.
- 290 - SHIPP, J.C., OPIE L.M., CHALLONER D.
 Fatty acid and glucose métabolism in the perfused heart.
 Nature, 1961, 189, 10 - 18.
- 291 - SHUG A.L., SHRAGO E., BITTAR N., FOLTZ J.D., KOKE J.R.
 Acyl-CoA- inhibition of adénine nucléotide translocation in ischemic myocardium.
 Am. J. Physiol. 1975, 228, 689.
- 292 - SHUG A.L., THOMSEN J.H., FOLTS J.D., BITTAR N., KLEIN M.I., KODE J.R. HUTH P.J.
 Changes in tissue level of carnitine and other métabolites during myocardial ischémia and anoxia.
 Arch. Biochem. Biophys. 1978, 187, 25 - 33.
- 293 - SHY G.M., GONATAS N.K., PEREZ M.
 Two childhood myopathies with abnormal mitochondria : 1 mégaconial myopathy. 2 Pleoconial myopathy.
 Brain. 1966, 89, 133 - 158.
- 294 - SINGH A., DOYLE E.F., DANILOWICZ D.A., FINEGOLD F.J.
 Familial non obstructive cardiomyopathy with endocardial fibroélastosis beyond infancy.
 Pédiatries, 1978, 61, 410 - 416.
- 295 - SKOGLUND R.R.
 Reversible alexia mitochondrial myopathy and lactic acidémiá.
 Neurology, 1979, 29, 717 - 720.
- 296 - SLAVIN G., WILLS E.J., RICHMOND J.E., CHANARIN J., ANDREWS T., STEWART G.
 Morphological features in a neutral lipid storage disease.
 Journal of clinical Pathology, 1976, 28, 701 - 710.

- 297 - SMYTH D., LAKE B.D., MAC DERMOT J., WILSON J.
Inborn error of carnitine metabolism ("carnitine deficiency" in man).
Lancet, 1975, 1, 1198.
- 298 - SNOSWELL A.M., KOUNDAKJIAN P.
Relationschips between carnitine and coenzyme A esters in tissues of normal and alloxan - diabétic sheep :
Biochem. J. 1972, 127, 133.
- 299 - SOLBERG H.E.
Different carnitine acyltransférase in calf liver.
Biochim. Biophys. Acta. 1972, 280, 422 - 433.
- 300 - SPIRO A.J., PRINEAS J.M., MOORE C.L.
A new mitochondrial myopathy in a patient with salt craving.
Arch. Neurol. 1970, 22, 259 - 268.
- 301 - SUTER D.A.
The concentration of free L carnitine and L. O - acétyl carnitine in spermatozoa and séminal plasma of normal, fresh and frozen human semen.
Fertil. Stéril. 1979, 31, 541.
- 302 - TANAKA K., KEAN E.A., JOHNSON B.
Jamaïcan vomiting sickness. Biochemical investigation of two cases.
N. Engl. J. Méd. 1976, 295, 461 - 467.
- 303 - TANPHAICHITR V., BROQUIST H.P.
Rôle of lysine and N - triméthyllysine in carnitine biosynthésis - II - Studies in the rat.
J. Biol. Chem. 1973, 248, 2176 - 2181.
- 304 - TANPHAICHITR V., BROQUIST H.P.
Site of carnitine biosynthésis in the rat.
J. Nutr. 1974, 104, 1669 - 1672.
- 305 - TELERMAN - TOPPET N., CÖERS C.
L'histochimie des fibres musculaires normales.
Ann. Anat. Path. 1973, 18, 35 - 48.
- 306 - THOMSEN JH., YAP V.U., PATEL A.K., KARRAS T.J., DE FELICE S.L., SHUG A.L.
Improved stress tolérance of the ischémic human myocardium after carnitine administration.
Am. J. Cardiol. 1977, 39, 289.

- 307 - THOMSEN JH., SHUG A.L., YAP V.U., PATEL A.K., KARRAS T.J., DE FELICE S.L.
Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine.
Am. J. Cardiol. 1979, 43, 300.
- 308 - TRAVASSOS L.R., SALES C.O.
Microbiological assay of carnitine.
Anal. Biochem. 1974, 58, 485.
- 309 - VAN BIERVLIET J.P., BRUINUIS L., KETTING D., DE BREE P.K., VAN DER HEIDEN C., WADMAN S.K., WILLEMS J.L., BOOKELMAN M., VAN MAELST V., MONNENS L.A.H.
Héréditaire mitochondrial myopathy with lactic acidemia. a De Toni - Fanconi - Debré syndrome and a defective respiratory chain in voluntary striated muscles.
Pédiat. Res. 1977, 11, 1088, 1092.
- 310 - VAN DYKE D.H., MARKESBERY W.R., DI MAURO S., GRIGGS R.C.
Héréditaire carnitine deficiency of muscle.
Neurology (Minneapolis) 1974, 24, 351 (abstracts).
- 311 - VAN DYKE D., GRIGGS R.G., MARKESBERRY W.R., DI MAURO S.
Héréditaire carnitine deficiency of muscle.
Neurology, 1975, 25, 154 - 159.
- 312 - VAN TOL A., HULSMANN W.G.
The localisation of palmitoyl-CoA carnitine palmitoyl transférase in rat liver.
Biochim. Biophys. Acta. 1969, 189, 342 - 353.
- 313 - VAN TOL A.
The effect of fasting on the acylation of carnitine and glycérophosphate in rat liver subcellular fraction.
Biochim. Biophys. Acta. 1974, 357, 14 - 23.
- 314 - WARE A.J., BURTON W.C., MAC GARRY J.D., MARKS J.F., WEINBERG A.G.
Systemic carnitine deficiency ; report of a fatal case with multisystemic manifestations.
J. Pediat. 1978, 93, 959 - 964.
- 315 - VERNEYRE H., ROBER J., SAUNIER J.J., FRAISSE M., PERRIN A., FROMENT R.
Myopathies bénignes à forme cardiaque prédominante (à propos de 6 observations dans une même fratrie).
Lyon. Méd. 1969, 221, 1465.
- 316 - VERNON R.G., GO V.L.M. FRITZ I.B.
Testicular carnitine acétyltransférase (C.A.T.) ; an enzyme marker for spermatocyte formation.
Fed. Proc. 1971, 30, 1128 (abstract - 438).

- 317 - VICK J.A., DE FELICE S.L., HASSET C.C.
Prévention of adriamycin induced cardiac arhythmias with carnitine.
The physiologist, 1975, 18, 431 (abstract).
- 318 - VICK J.A., DE FELICE S.L., SANZARI N.P., KLEIN M.I.
Protective effects of carnitine in myocardial ischemia.
The Physiologist, 1976, 19, 402 (abstract).
- 319 - WARSHAW J.B., TERRY M.L.
Cellular énergy métabolism during fetal developement, Part 2 (fatty acid oxidation by the developing heart).
J. Cell. Biol. 1970, 44, 354 - 360.
- 320 - WEST D.W., CHASE J.F.A., TUBBS P.K.
The séparation and properties of two forms of carnitine palmitoyltransférase from ox liver mitochondria.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1971-- 42 , 912 - 918.
- 321 - WHITAKER J., DI MAURO S., SOLOMON S., SABESIN S., DUCKWORTH W., MENDELL J.
Corticostéroïd responsive skeletal muscle disease associated with partial carnitine déficiency.
Am. J. Méd. 1977, 63, 805 - 815.
- 322 - WHITE A., HANDLER P., SMITH E.L.
Principls of biochemisty.
New-York, Mc GRAW-HILL Book Co, 1973, 542.
- 323 - WILLNER J.H., DI MAURO S.
Génétic hétérogénéité of muscle carnitine déficiency.
Neurology, 1978, 28, 365.
- 324 - WILLNER J.H., CHUTORIAN A.M., DI MAURO S.
Tissue carnitine in Reye syndrome.
Ann. Neurol. 1978, 4, 468 - 469.
- 325 - WILLNER J.M., GINSBURG S., DI MAURO S.
Active transport of carnitine in skeletal muscle.
Neurolögy, 1978, 28, 721.
- 326 - WIRSEN C.
Studies in lipid mobilization.
Acta. Physiol. Scand. 1965, 65, suppl 252 - 1 - 42.
- 327 - WITTELS B., BRESSLER R.
Lipid métabolism in the newborn heart.
J. Clin. Invest. 1965, 44 . 1639.

328 - WITTELS B., HOCHSTEIN P.

The identification of carnitine palmityltransférase in érythrocytes membranes.

J. Biol. Chem. 1967, 242, 126 - 130.

329 - WITTELS B., SPANN J.F.

Défective lipid métabolism in the failing heart.

J. Clin. Invest. 1968, 47, 1787.

330 - WITTELS B., BRESSLER R.

Biochemical lésion of Diphtéria Toxin in the heart.

J. Clin. Invest. 1964, 43, 630.

331 - WOLF G., BERGER C.R.A.

Studies on the biosynthésis and turnover of carnitine.

Arch. Biochem. Biophys. 1961, 92, 360 - 365.

332 - WOOD J.M., SORDAHL L.A., LEWIS R.M. SCHWARTZ A.

Effect of chronic myocardial ischémie on the activity of carnitine palmityl coenzyme A transférase of isolated canine heart mitochondria.

Cir. Res. 1973, 32, 340 - 347.

333 - WORSFOL D.M., PARK D.C., PENNINGTON R.J.

Familial "mitochondrial" myopathy, a myopathy associated with disordered oxidative métabolism in muscle fibres. Part 2 (biochemical findings).

J. Neurol. Sci. 1973, 19, 261 - 274.

334 - YATES D.N., GARLAN P.B.

Carnitine palmitoyl transférase activities (EC-2.3.1.-) of rat liver mitochondria.

Biochem. J. 1970, 119, 547 - 552.

335 - YUE K.T.N., FRITZ I.B.

Fate of tritium - labeled carnitine administered to dogs and rats.

Am. J. Phys. 1962, 202, 122 - 128.



